

**Synthese von 6-Aminochinolin-Verbindungen
mit chemotherapeutischer Wirksamkeit bei Malaria**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia legendi
an der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Dr. Peter Nickel

1969

1972# 101

**Synthese von 6-Aminochinolin-Verbindungen
mit chemotherapeutischer Wirksamkeit bei Malaria**

Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia legendi
an der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Dr. Peter Nickel



Dekan : Prof. Dr. H. Wegener

1. Berichterstatter : Prof. Dr. O. Dann

2. Berichterstatter : Prof. Dr. G. Hesse

Tag der Probevorlesung: 21. Mai 1969

Meinen hochverehrten Lehrern, Herrn Professor Dr. F.
S c h ö n h ö f e r † , der die Anregung zu dieser Arbeit gegeben
hat, und auf dessen große Erfahrung ich leider sehr bald verzichten
mußte, und Herrn Professor Dr. O. D a n n danke ich herzlich
für ihr stetes Interesse am Fortgang dieser Arbeit und für deren
stets großzügige Förderung.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft danke ich
für ein-zwei-jähriges Habilitandenstipendium.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Zusammenfassung	1
1. Einleitung	2
1.1. Die wichtigsten Malariamittel	2
1.2. Ist Malaria-Forschung heute noch aktuell?	4
1.3. Entwicklungszyklus der menschlichen Malariaerreger	6
1.4. Prüfung auf Malaria-Wirksamkeit	7
2. Ausgang und Zielsetzung der Untersuchung	9
2.1. Bisherige Arbeiten über malariawirksame 6-Aminochinoline	9
2.2. Substituenten-Einflüsse auf die biologische Aktivität von 4- und 8-Amino-chinolinen	10
2.3. Theorien über den Wirkungsmechanismus von 4- und 8-Amino-chinolinen	15
3. Arbeitshypothesen	20
3.1. Basizität und biologische Aktivität	20
3.2. Wahl der Substituenten	22
4. Ergebnisse der biologischen Prüfung der neuen 6-Amino-chinoline	24
5. Chemisch-theoretischer Teil	28
Formelschema 5.1.	31
Formelschema 5.2.	45
Formelschema 5.3.	50
Formelschema 5.4.	53
5.1. 1.3-Dicarbonylverbindungen (4), (4a)	28
5.2. Kondensationsprodukte aus 1.3-Dicarbonylver- bindungen (4), (4a) und den aromatischen Aminen (1), (2)	33
5.3. 2- und 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinoline (13), (11), (12)	34

5. 4.	2- und 4-Chlor-5. 8-dimethoxy-chinoline und deren Enthalo-genierung	36
5. 5.	6-Nitro-5. 8-dimethoxy-chinoline (19)	38
5. 6.	6-Amino-5. 8-dimethoxy-chinoline (20)	39
5. 7.	6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5. 8- dimethoxy-chinoline (22)	40
5. 8.	5. 8-Dimethoxy-chinoline dargestellt durch Abwand- lung der Methylgruppen in 2- und 4-Methyl-5. 8- dimethoxy-chinolinen	44
5. 8. 1.	5. 8-Dimethoxy-chinolin-aldehyde-(2 bzw. 4) und Derivate	47
5. 8. 2.	5. 8-Dimethoxy-2-styryl-chinoline (41)	48
5. 8. 3.	5. 8-Dimethoxy-chinolin-carbonsäuren-(2), Derivate und Decarboxylierung	48
5. 9.	5. 8-Dimethoxy-1. 2. 3. 4-tetrahydro-chinoline	49
5. 10.	6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy- chinolin (22/26)	52
6.	Untersuchungen der Basizität der hergestellten Chinoline in verschiedenen Lösungsmitteln	55
6. 1.	pK _s -Bestimmungen in Wasser und Wasser-Methanol- Gemischen	55
6. 2.	Untersuchung der Basizität in nichtwässerigen Lösungsmitteln	58
6. 2. 1.	Allgemeines	58
6. 2. 2.	Der HNP-Wert	58
6. 2. 3.	Äquivalentgewichtsbestimmungen	59
6. 3.	Zusammenhänge zwischen der Basizität in Wasser (pK _s) und Acetonitril (HNP)	61
6. 4.	Strukturbeweise in der Chinolinreihe auf Grund der Basizität	65
6. 5.	Praktische Durchführung der pK- und HNP- Bestimmungen	68

7.	Experimenteller Teil	71
	Allgemeine Angaben	71
7. 1.	4-Methoxy-2-methyl-acetessigester (4/8)	72
7. 2-7.	Kondensationsprodukte aus den Anilinen (1) und (2) und den 1,3-Dicarbonylverbindungen (4) und (4a)	73
7. 8-12.	4- und 2-Hydroxy-5, 8-dimethoxy-chinoline (11), (12), (13)	76
7. 13-15.	4-Chlor-5, 8-dimethoxy-chinoline (14), (15)	79
7. 16-17.	Katalytische Enthalogenie von 4- und 2- Chlor-5, 8-dimethoxy-chinolinen	81
7. 18-21.	6-Nitro-5, 8-dimethoxy-chinoline (19)	83
7. 22-28.	6-Amino-5, 8-dimethoxy-chinoline (20)	85
7. 29-33.	6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5, 8- dimethoxy-chinoline (22)	90
7. 34-39.	5, 8-Dimethoxy-chinolin-aldehyde-(2) und daraus hergestellte Verbindungen	94
7. 40-43.	5, 8-Dimethoxy-2-styryl-chinoline und Derivate	98
7. 44-53.	5, 8-Dimethoxy-chinolin-carbonsäuren-(2), Derivate und Decarboxylierung	100
7. 54-60.	5, 8-Dimethoxy-1, 2, 3, 4-tetrahydro-chinoline	105
7. 61-64.	6-Amino-5-methoxy-chinolin (59) und Vorstufen	110
8.	Tabellarische Zusammenstellung der hergestellten Verbindungen	113
	Vorbemerkungen	113
Tabelle 8. 1.	Carbonylverbindungen (4), (4a), (4b)	116
Tabelle 8. 2.	Kondensationsprodukte aus 2, 5-Dimethoxy- anilin (1) und 1, 3-Dicarbonylverbindungen (4), (4a)	117
Tabelle 8. 3.	Kondensationsprodukte aus 4-Acetamino- 2, 5-dimethoxy-anilin (2) und 1, 3-Dicar- bonyl-verbindungen (4), (4a)	118

Tabelle 8.4.	4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinoline (11)...	119
Tabelle 8.5.	6-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy- chinoline (12)	120
Tabelle 8.6.	2-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinoline (13) ..	121
Tabelle 8.7.	4-Chlor-5.8-dimethoxy-chinoline (14)	122
Tabelle 8.8.	4-Chlor-6-acetamino-5.8-dimethoxy- chinoline (15)	123
Tabelle 8.9.	2-Chlor-5.8-dimethoxy-chinoline (16)	124
Tabelle 8.10.	5.8-Dimethoxy-chinoline (17)	125
Tabelle 8.11.	6-Acetamino-5.8-dimethoxy-chinoline (18) .	126
Tabelle 8.12.	6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinoline (19)	127
Tabelle 8.13.	6-Amino-5.8-dimethoxy-chinoline (20)	129
Tabelle 8.14.	6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)- 5.8-dimethoxy-chinoline (22)	131
Tabelle 8.15.	5.8-Dimethoxy-chinolin-aldehyde-(2 bzw. 4) und daraus hergestellte Verbindungen	134
Tabelle 8.16.	2-Styryl-chinoline (41)	135
Tabelle 8.17.	5.8-Dimethoxy-chinolin-carbonsäuren-(2) und Derivate	136
Tabelle 8.18.	5.8-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro- chinoline	137
9.	Literaturverzeichnis	138

Zusammenfassung

Synthese und Eigenschaften von 23 in 2-, 3- und 4- Stellung verschieden substituierten 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-chinolinen, von zwei 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-chinolinen sowie von 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-chinolin werden beschrieben.

Der Einfluß der Substituenten auf die Basizität des Chinolinringes wurde in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht.

Das Ergebnis einer ersten Prüfung auf Malaria-Wirksamkeit der neuen 6-Amino-chinolin-verbindungen an mit Plasmodium cathemerium infizierten Kanarienvögeln läßt keinen unmittelbaren Zusammenhang zwischen der Basizität des Chinolinringes und der Malariawirksamkeit erkennen.

1. Einleitung

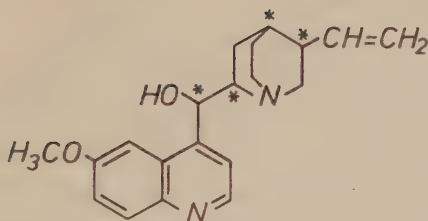
1.1. Die wichtigsten Malariamittel 44, 46, 107, 139)

Die Entdeckung des Plasmochin ^R, 8-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-6-methoxy-chinolin, des ersten synthetischen Malariamittels, durch Sch u l e m a n n, S c h ö n h ö f e r und W i n g l e r ^{154, 155)} 1924 in den Elberfelder Laboratorien der I.G. Farben und seine Einführung in die Therapie 1926 ¹¹⁵⁾, stellte einen ersten Höhepunkt in der Geschichte der Chemotherapie der Malaria 87, 89) dar. Gleichzeitig war sie der Auftakt zu einer weltweiten Suche (v. a. in Deutschland ³¹⁾, Frankreich ⁴⁹⁾, England ³⁶⁾, den USA ¹⁷⁷⁾, Rußland ¹⁰²⁾ und Japan ¹⁵⁷⁾) nach weiteren wirksamen Chemotherapeuticis für diese am weitesten verbreitete menschliche Infektionskrankheit.

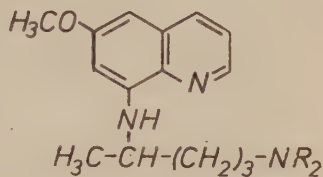
Dem Plasmochin folgte 1932 das Atebrin ^R, 3-Chlor-9-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-7-methoxy-acridin, das ebenfalls in Elberfeld von M a u s s und M i e t z s c h ^{87a, 109, 110)} entwickelt worden war. Dieses war der erste vollwertige synthetische Ersatz für das bis dahin in der Malariatherapie unersetzliche Chinin. Wenig später entwickelte A n d e r s a g ⁵⁾ das Resochin ^R, 7-Chlor-4-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-chinolin, das zu der Zeit aber nicht in den Handel kam. Die Überlegenheit des Resochins über Atebrin wurde in den USA gefunden ¹⁷⁷⁾. Dort kam es 1949 unter dem Namen Chloroquine in den Handel. Es hat heute das Atebrin ersetzt. Ebenfalls in den USA wurde von E l d e r f i e l d ^{41g)} das Primaquine ^R entwickelt, das bei gleicher Wirksamkeit wesentlich besser verträglich ist als Plasmochin.

Aus einer chemisch völlig anderen Stoffklasse stammt das

Die wichtigsten Malariamittel

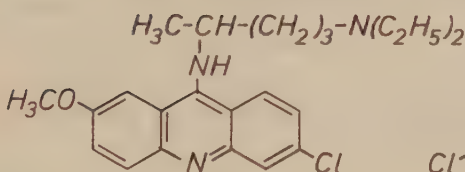


I Chinin

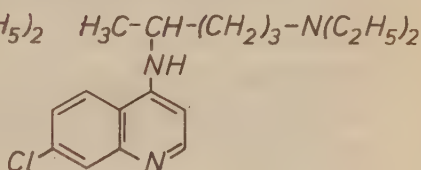


II R = C₂H₅ Plasmodochin^R

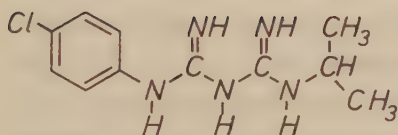
III R = H Primaquine^R



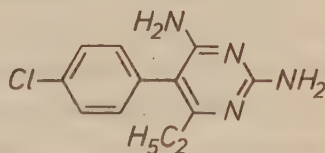
IV Atebrin^R



V Resochin^R (Chloroquine)



VI Paludrin^R



VII Pyrimethamin

Paludrin^R, N¹-p-Chlorphenyl-N⁵-isopropyl-diguanidin, das in England bei den I.C.I. unter der Regie von C u r d und R o s e ³⁶⁾ entwickelt wurde. Es war das erste, echte Malaria-Prophylaktikum. Bei längerer Anwendung stellt sich allerdings bald Resistenz der Parasiten ein. In der Wirksamkeit dem Paludrin noch überlegen ist das P y r i m e t h a m i n , 2.4-Diamino-5-(p-chlorphenyl)-6-äthyl-pyrimidin, das von der Firma Burrough-Wellcome ¹³⁸⁾ in den USA und in England entwickelt wurde. Es zeigt ebenfalls eine sehr gute prophylaktische Wirkung, allerdings tritt auch hier bald Resistenz auf.

In einem Rückblick über die Entwicklung der Chemotherapie der Malaria schrieb K i k u t h ^{87c)}, der als Leiter der Parasitologischen Abteilung in Elberfeld von 1929 - 1946 wesentlichen Anteil an der Entwicklung dieser Chemotherapie hatte: "Mit diesen synthetischen Mitteln (Resochin und Primaquine) kann man heute das Problem der Chemotherapie der Malaria praktisch als gelöst ansehen".

1.2. Ist Malaria-Forschung heute noch aktuell?

Angesichts der optimistischen Feststellung eines Fachmannes wie K i k u t h und angesichts der großen Zahl von synthetisierten und auf ihre Malaria-Wirksamkeit geprüften Verbindungen (bis 1950 über 40 000, davon allein in den Elberfelder Laboratorien der I.G. Farben über 21 000 ³¹⁾) stellt sich die Frage: Ist Malaria-Forschung heute noch aktuell? - Folgende Gründe lassen eine diese Frage bejahen:

- 1) In großangelegten, von der Welt-Gesundheits-Organisation (WHO, World Health Organization) unterstützten Programmen ^{56, 175)} wurde in den Jahren nach dem zweiten Weltkrieg

durch intensiven Einsatz von Kontaktinsektiziden zur Bekämpfung der Überträgermücken bei gleichzeitiger chemotherapeutischer Behandlung der Bevölkerung die Malaria in weiten Gebieten der Erde ausgerottet, so in den USA, in Europa und im vorderen Orient. Ein solcher Erfolg war in den eigentlichen Kerngebieten der Malaria, den Tropen, bisher nicht zu verzeichnen. Auch heute leiden noch dauernd über 200 Millionen Menschen an Malaria, an deren direkten oder indirekten Folgen jährlich etwa 2 Millionen Menschen sterben. Die Malaria ist somit immer noch die am weitesten verbreitete, menschliche Infektionskrankheit ^{116, 175)}.

2) Es gibt bis heute kein Chemotherapeutikum, das gegen alle Entwicklungsstadien der Malariaparasiten gleichermaßen wirksam ist ¹³⁷⁾.

3) Da sich gegen die bekannten Prophylaktika Paludrin und Pyrimethamin in vielen Gebieten resistente Plasmodien-Stämme entwickelt haben, bleibt die Suche nach neuen, prophylaktisch wirksamen Verbindungen ein dringendes Problem.

4) Es mehren sich Berichte ^{56, 126, 146, 167)}, in denen über Resochin-resistente Plasmodien-Stämme berichtet wird. In SO-Asien hat diese Resistenz bereits besorgniserregende Ausmaße angenommen. Bei einer weiteren Zunahme der Resistenz gegen dieses heute wichtigste Malaria-Chemotherapeutikum besteht die Gefahr, daß die Malaria in heute Malaria-freie Gebiete wieder eingeschleppt wird. (Experimentelle Resistenz-Erzeugung s. ⁹³⁾).

1.3. Entwicklungszyklus der menschlichen Malariaerreger Plasmodium vivax, P. malariae, P. ovale und P. falciparum
19, 53, 123, 137)

Der Entwicklungszyklus der Plasmodien zerfällt in zwei Phasen, eine geschlechtliche in der Mücke und eine ungeschlechtliche im Menschen. Die von der Mücke auf den Menschen übertragenen Erreger, die Sporozoiten, durchlaufen eine Entwicklung im Gewebe (primäre Gewebsformen). Einige Tage nach der Infektion tauchen die ersten Blutformen (Schizonten) auf. Diese vermehren sich in den Erythrozyten. Beim Platzen der Erythrozyten treten charakteristische Fieberanfälle auf. Aus den Schizonten können sich Geschlechtsformen (Mikro- und Makrogameten) entwickeln, diese sind nur in der Mücke kopulationsfähig. Das Verschwinden der Parasiten aus dem Blut, z. B. infolge einer chemotherapeutischen Behandlung, ist nicht gleichbedeutend mit einer Heilung, da durch Arzneimittel schwer zu beeinflussende Gewebsformen (sekundäre Gewebsformen) zurückbleiben können, die noch nach Jahren zu Rückfällen führen können.

Nach diesem kurzen Abriß ist folgende Einteilung der Malaria-
mittel verständlich ¹¹⁶⁾ :

- 1) kausale Prophylactica (Paludrin, Pyrimethamin) wirken gegen Sporozoiten und primäre Gewebsformen.
- 2) Schizontenmittel (4-Aminochinoline, z. B. Chloroquin; Atebrin; Chinin) wirken gegen die erythrozytären Formen, sie sind die Mittel der Wahl zur Behandlung eines akuten Malariaanfalles.
- 3) Gametenmittel (8-Aminochinoline wie Plasmochin und Primaquine) wirken auf die Geschlechtsformen, sie verhindern die Übertragung der Krankheit vom Menschen auf die Mücke.

- 4) Mittel gegen die sekundären Gewebsformen (8-Amino-chinolinè) verhindern Rückfälle nach einer klinischen Heilung.

1.4. Prüfung auf Malaria-Wirksamkeit

Die Erreger der menschlichen Malaria (*Plasmodium vivax*, *malariae*, *ovale*, *falciparum*) sind äußerst wirtsspezifisch. Sie lassen sich nicht auf Versuchstiere übertragen^{53, 123, 147}). Als Versuchsmodelle dienen deshalb tierspezifische Plasmodien^{123, 176}), deren Entwicklungszyklus dem der menschenpathogenen Plasmodien ähnelt. Von Roehl¹³⁴) wurde die Malaria der Kanarienvögel zu einem brauchbaren Prüfobjekt entwickelt. Andere Vögel^{69, 176, 177}) (Huhn³³), Ente¹⁷⁷), Truthahn¹⁷⁷), Reisfink⁸⁸) eignen sich ebenfalls als Versuchstiere. 1948 entdeckten Vincke und Lips¹⁷¹) in der afrikanischen Baumratte (*Thamnomys surdaster*) *Plasmodium berghei*. Dieses läßt sich auf andere Nagetiere übertragen. In den letzten Jahren ist die mit *Plasmodium berghei* infizierte Maus zum wichtigsten Versuchstier in der Malariaforschung geworden⁷³).

Da die verschiedenen Plasmodienstämme auf Chemotherapeutica unterschiedlich reagieren, werden neue Substanzen in der Regel gegen drei verschiedene Plasmodienstämme an Kleintieren (Kanarienvogel, Hühnchen, Maus) geprüft. Nur gegen alle drei Stämme wirksame Substanzen werden dann am Affen geprüft, bevor sie in eine Prüfung am Menschen gehen. Diese Prüfung am Menschen erfolgte früher an mit Impfmalaria behandelten Paralytikern¹⁵⁹), heute v. a. in den USA an freiwilligen Strafgefangenen²³).

Zur Beurteilung einer chemotherapeutisch wirksamen Substanz

wurde von P. Ehrlich der

$$\text{Therapeutische Index (TI)} = \frac{\text{Maximal Tolerierte Dosis (MTD)}}{\text{Minimal Effektive Dosis (MED)}}$$

eingeführt. Je größer der TI, umso größer ist die Sicherheit oder "Therapeutische Breite" eines Arzneimittels.

Die meisten bis heute zugänglichen Daten über Malaria-wirksame Substanzen sind an Vögeln gefunden worden. Der an Vögeln bestimmte TI besagt aber wenig über die therapeutische Brauchbarkeit einer Substanz für den Menschen, denn viele Substanzen zeigen bei Vögeln und Säugetieren sehr unterschiedliche Giftigkeit.

In den USA wurde daher zur Beurteilung Malaria-wirksamer Substanzen (A) der

$$\text{Chininindex (Q)} = \frac{\text{MED (Chinin)}}{\text{MED (A)}}$$

eingeführt ¹⁷⁷⁾. Als Minimal Effektive Dosis (MED) wird in der Regel diejenige Dosis (in mg/kg) angesehen, welche die Parasitendichte im Blut auf 25 % des Wertes der unbehandelten, infizierten Kontrolltiere herabdrückt. Nur Substanzen mit interessanten Q-Werten bei Vögeln gingen in eine pharmakologische Prüfung an Säugetieren.

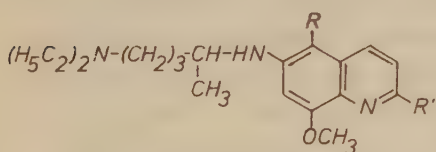
Peters ¹²¹⁾ schlägt vor, den Chininindex Q heute durch einen Chloroquine-Index C zu ersetzen.

2. Ausgang und Zielsetzung der Untersuchung

2.1. Bisherige Arbeiten über malariawirksame 6-Aminochinoline

Bei den unter S c h ö n h ö f e r bis 1945 im Werk Elberfeld der I.G. Farben durchgeführten, umfangreichen Arbeiten auf dem Chinolingebiet, war nur bei Derivaten von 4-, 6- und 8-Amino-chinolin eine Malariawirksamkeit im R o e h l 'schen Kanarienvogeltest ¹³⁴⁾ gefunden worden ¹⁵⁰⁾. Als Beispiel für eine malariawirksame 6-Amino-chinolinverbindung wird VIII genannt ¹⁵⁰⁾. Die Wirksamkeit dieser Verbindung war jedoch so gering, daß die 6-Amino-chinoline nicht weiter untersucht wurden.

Bei F. Y. W i s e l o g l e ¹⁷⁷⁾ werden drei basisch alkylierte 6-Amino-chinoline beschrieben, 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butyl-amino)-chinolin (SN 11.529), 6-(3-Diäthylamino-propylamino)-8-methoxy-chinolin (SN 3.354) und 8-Methoxy-6-[3-(4-morpholinyl)-propylamino]-chinolin (SN 3.309). Nur die erste der drei Verbindungen besitzt eine geringe Malariawirksamkeit.



VIII R = R' = H

IX R = OCH₃, R' = H

X R = OCH₃, R' = CH₃

Bei einer Wiederaufnahme der 1945 unterbrochenen Arbeiten fanden S c h ö n h ö f e r und S c h u l e m a n n ¹⁵¹⁾, daß die Einführung einer weiteren Methoxy-gruppe in die 5-Stellung von VIII zu einer Verbindung (IX) führt mit hoher Malariawirksamkeit, die derjenigen von 4- und 8-Amino-chinolin überlegen ist, da IX im Gegensatz zu diesen die Vogelmalaria heilen kann.

Variationen der Substituenten in 5- und 8-Stellung von IX ergaben keine Verbesserung der Wirksamkeit ^{151 b)}. Dagegen brachte die Einführung einer Methylgruppe in 2-Stellung (X) eine Herabsetzung der Giftigkeit und eine Steigerung der Wirksamkeit ¹⁵¹⁾. Dieser Befund war überraschend, da er nach den Erfahrungen aus der 4- und 8-Amino-chinolin-reihe nicht zu erwarten war.

Diese Beobachtung war der Ausgangspunkt für die vorliegende Arbeit. Es sollte durch systematische Einführung von Substituenten in 2-, 3- und 4-Stellung von IX der Einfluß der Substituenten auf Giftigkeit und Malariawirksamkeit von IX untersucht werden.

2.2. Substituenten-Einflüsse auf die biologische Aktivität von 4- und 8-Amino-chinolin.

2.2.1. Vorbemerkung zur Beurteilung biologischer Versuchsergebnisse.

Von den sehr umfangreichen Forschungen auf dem Gebiet der Chemotherapie der Malaria sind nur die Ergebnisse des Forschungsprogramms der USA von 1941-1945 vollständig veröffentlicht worden. Von Wiselogle ¹⁷⁷⁾ sind die Ergebnisse der biologischen Prüfung von über 15 000 Verbindungen zusammengestellt worden. Diese Ergebnisse stammten aus 16 verschiedenen Laboratorien, in denen nach insgesamt 56 verschiedenen Verfahren auf Malariawirksamkeit geprüft wurde. Von Coatney ³³⁾ wurden die Prüfergebnisse von über 4000 Verbindungen zusammengestellt, die an mit Plasmodium gallinaceum infizierten Hühnchen getestet worden waren.

Für verschiedene Salze von Plasmochin ^R fand Coatney ³³⁾

in wiederholten Versuchen unter identischen Versuchsbedingungen Therapeutische Indices (TI) zwischen 2 und 9. Aus seinen Daten lassen sich Chininindices (Q) zwischen 3 und 24 für Plasmochin berechnen. Es ist anzunehmen, daß Versuchsergebnisse aus verschiedenen Laboratorien eine noch größere Streubreite zeigen können. Vergleiche von biologischen Aktivitäten von zwei Substanzen, die in verschiedenen Laboratorien geprüft worden sind, können daher zu irreführenden Schlußfolgerungen über Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und biologischer Aktivität führen.

Aus diesem Grund sind zu den folgenden Betrachtungen über Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und biologischer Wirksamkeit nur die Prüfergebnisse von Coatsney³³⁾ herangezogen worden.

2. 2. 2. Einfluß der basischen Seitenkette¹⁰²⁾:

Auf die Bedeutung der basischen Seitenkette für Verträglichkeit und Wirksamkeit soll hier nicht eingegangen werden, da alle in dieser Arbeit beschriebenen 6-Amino-chinoline die gleiche Seitenkette tragen. Der Einfluß der basischen Seitenkette auf die biologische Aktivität der 6-Amino-chinoline ist von Schrimpl¹⁵²⁾ untersucht worden.

2. 2. 3. Sonstige Substituenten^{33, 177)}:

Der Einfluß eines Substituenten auf die biologische Aktivität von Malaria-wirksamen 4- und 8-Amino-chinolinen unterscheidet sich charakteristisch je nachdem, ob der Substituent im Benzolring (Bz-Substituent) oder Pyridinring (Py-Substituent) des Chinolins steht.

Bz-Substituenten: Nur durch Bz-Substituenten wird eine wesentliche Steigerung der Malaria-Wirksamkeit bei 4- und 8-Amino-chinolinen bewirkt. Bei den 8-Aminochinolinen sind Methoxygruppen in 6- und 5-Stellung am wirksamsten, bei den 4-Amino-chinolinen Halogen-Substituenten, v. a. Chlor in 7- oder 6-Stellung. Eine Steigerung der Malaria-Wirksamkeit ist stets mit einer Steigerung der Giftigkeit verknüpft.

Py-Substituenten: Hier sind deutliche Unterschiede zwischen 4- und 8-Amino-chinolinen festzustellen:

4-Aminochinoline (s. Tabelle 2.1.) Der Einfluß von Methylgruppen auf die Giftigkeit ist gering, die Wirksamkeit wird dagegen sehr stark herabgesetzt. Ähnlich wirken Phenylgruppen. Substituenten in 2-Stellung vermindern die Wirksamkeit stärker als 3-Substituenten. Nach anderen Autoren^{5, 102c, 148)} führen Substituenten in 2-Stellung zu einer völligen Aufhebung der Wirksamkeit; eine Ausnahme macht die Styrylgruppe^{136, 164)}. Zwei Substituenten in 2- und 3-Stellung führen stets zu unwirksamen Verbindungen (SN 10.447, 12.983, 14.484¹⁷⁷⁾).

8-Aminochinoline (s. Tabelle 2.2.) Alle angeführten Py-Substituenten bewirken eine z. T. sehr starke Herabsetzung der Giftigkeit, ohne daß die Wirksamkeit in gleicher Weise herabgesetzt wird. Eine Ausnahme macht eine Phenylgruppe in 2-Stellung (SN 12.106¹⁷⁷⁾). In keinem Fall wird jedoch eine Erhöhung der Wirksamkeit durch Py-Substituenten beobachtet. Es fehlt allerdings eine systematische Untersuchung auf diesem Gebiet.

Tabelle 2.1.

Einfluß von Substituenten auf Giftigkeit und Malariewirk-
samkeit (P. gallinaceum) von Resochin R nach Coatsworth

SN	Substituenten	Resochin R			
		MTD mg/kg	MED mg/kg	TI	Q
7.618		30	1	30	16
7.135	2-Methyl	24	9.8	2.4	1.6
6.911	3-Methyl	47	7.4	6.3	2
10.556	2-Phenyl	63	>48	<1.2	<0.3
10.555	3-Phenyl	90	7.6	11.8	2

MTD maximale tolerierte Dosis TI therapeutischer Index
MED minimale effektive Dosis Q Chininindex

Tabelle 2.2.

Einfluß von Py-Substituenten auf Giftigkeit und Malariawirksamkeit (P.gall.)
von einigen 8-Aminochinolinen nach Coatsy 33)

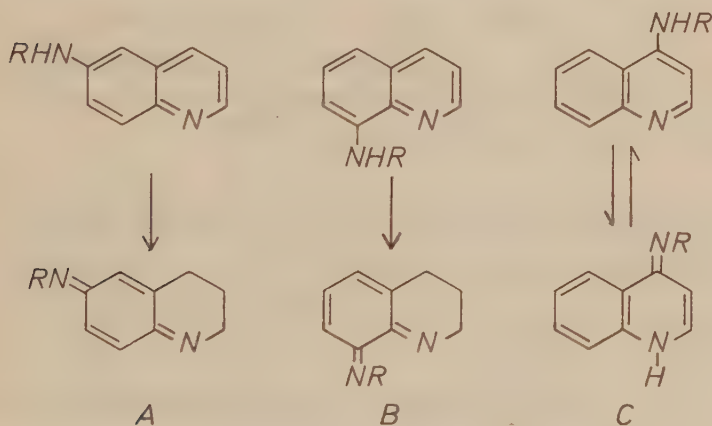
SN	C h i n o l i n		Py-Subst.	MTD mg/kg	MED mg/kg	TI	Q
	Seitenkette in 8-	Bz-Subst.					
13.457				10	4	2.5	4
13.058			2-Methoxy	53	8	6.6	2
12.009	H_5C_2		4-Methoxy	50	7.8	6.4	2
12.106	H_5C_2	$\text{N}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-$	2-Phenyl	57	u	u	u
3.115		6-Methoxy		1.6	0.5	3.2	30
12.251		6-Methoxy	2-Methoxy	14	1	14	16
12.110		6-Methoxy	3-Phenyl	117	17	6.8	1
3.559	H_3C		6-Methoxy	1.5	0.4	3.7	40
15.311	H_3C	$\text{HC}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}-$	4-Methyl	19	1	19	16
13.276	H_3C		6-Methoxy	5.7	0.1	57	160
15.302	H_3C	$\text{HC}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_5-\text{NH}-$	4-Methyl	14	0.25	56	64
15.765	H_3C		6-Methoxy	49	1.9	26	8

MTD maximale tolerierte Dosis
MED minimale effektive Dosis
TI therapeutischer Index
Q unwirksam

2.3. Theorien über den Wirkungsmechanismus von 4- und 8-Aminochinolinen ^{44, 56, 140)}

2.3.1. Schönhöfer'sche Chinonhypothese

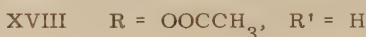
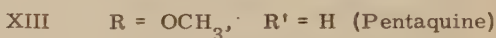
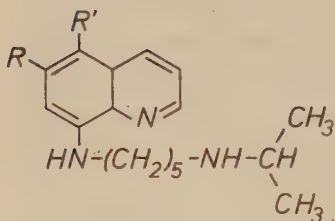
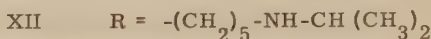
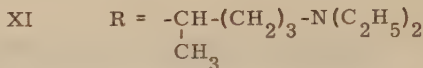
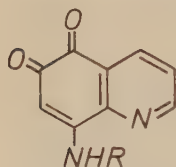
Aus der Beobachtung, daß nur Derivate von 4-, 6- und 8-Amino-chinolinen eine Wirkung gegen Plasmodium cathemerium am Kanarienvogel zeigen, schloß Schönhöfer ¹⁵⁰⁾, daß für die Wirksamkeit die Möglichkeit der Ausbildung einer chinoiden Struktur zwischen Ringstickstoff und Amino-gruppe wesentlich sein muß. Bei 6- und 8-Aminochinolinen (A bzw. B) führt eine Oxydation zu einer chinoiden Struktur, bei den 4-Aminochinolinen liegt eine solche auf Grund der bekannten Tautomerie (C) stets vor.



Diese Hypothese fand weite Beachtung ^{16, 36, 38)}. Sie gab auch den Anstoß zur Wiederaufnahme der Arbeiten auf dem 6-Aminochinolin-gebiet ¹⁵¹⁾.

Eine Bestätigung fand die Schönhöfer'sche Hypothese durch das Auffinden des Chinon-Metaboliten (XI) des Plasmochins durch

Elderfield ^{43,78)}. Drake und Pratt ³⁸⁾ stellten diesen Metaboliten (XI) und die Verbindungen XII - XVIII her.



Die biologische Prüfung dieser Verbindungen in vitro und in vivo ergab folgende interessante Ergebnisse ^{38,60)}:

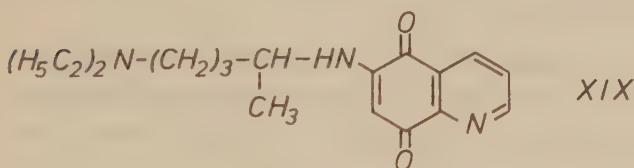
- 1) In vivo (Pl. gallinaceum) sind Plasmochin (II), Pentaquine (XIII) und Verbindung XIV hochwirksam. Die entsprechenden Hydroxy-Verbindungen XV, XVI, XVII sind wesentlich schwächer wirksam.
- 2) In vitro sind Plasmochin und Pentaquine unwirksam. Die Hydroxy-Verbindungen sind dagegen in der Reihenfolge XVI < XVIII < XV << XVII zunehmend wirksam; ebenfalls sehr gut wirksam ist das sich vom Pentaquine ableitende Chinon XII.

Diese Beobachtungen lassen folgenden Schluß zu: Die Methoxy-gruppen sorgen in der Reihe der 8-Amino-chinoline für gute Resorptionsverhältnisse. Die Methoxy-Verbindungen werden im Organismus entmethyliert und durch Hydroxylierung und Oxydation in Chinone wie XI überführt, die eigentlichen Wirkformen. (Ähnliche Verhält-

nisse sind aus der Reihe der K-Vitamine bekannt ^{108, 172)}).

Die 8-Amino-chinoline könnten damit in ihrem Wirkungsmechanismus den von F i e s e r ⁴⁵⁾ bearbeiteten Naphthochinonen ähneln, unter denen viele eine hohe Malaria-Wirksamkeit zeigen, beim Menschen allerdings nur bei parenteraler Applikation.

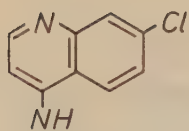
Da in der Reihe der 6-Amino-chinoline zwei Methoxy-gruppen in 5- und 8-Stellung für eine hohe Malaria-Wirksamkeit erforderlich sind, ist zu vermuten, daß in dieser Reihe ein ähnlicher Wirkungsmechanismus vorliegt. (Zur Auffindung der Chinon-Metaboliten XI und XII führte die Beobachtung, daß die Exkremente von Vögeln nach Verabreichung von Plasmochin und Pentaquine rot gefärbt waren ^{43, 78)}. Die gleiche Beobachtung wurde auch bei der Verabreichung von basisch alkylierten 6-Amino-chinolinen gemacht ⁴⁷⁾).



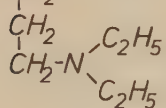
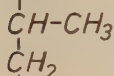
Die Synthese des sich aus IX ableitenden Chinons XIX ^{127a)} und ähnlicher Chinone ^{127, 144)} ist beschrieben, über eine Wirksamkeit ist jedoch nichts bekannt.

2.3.2. Wirkungsweise der 4-Amino-chinoline

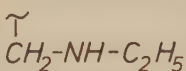
Die Chinonhypothese kann nicht die Wirksamkeit der 4-Amino-chinoline erklären. Untersuchungen von M c C h e s n e y und Mitarbeitern ^{111, 112)} lassen vermuten, daß beim Resochin das intakte Molekül für die Wirksamkeit verantwortlich ist. Nach Gaben von in 3- und 4-Stellung mit ¹⁴C-markiertem Resochin an Rhesus-Affen konnten folgende Metaboliten isoliert werden:



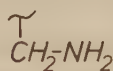
Metaboliten des Resochins V



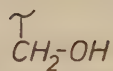
V



XX



XXI



XXII



XXIII

Die isolierten Metaboliten V und XX - XXIII ergaben 97 % der eingesetzten ^{14}C -Aktivität. Metaboliten mit Änderungen im Kern wurden nicht gefaßt ^{111, 112, 122}). Im Gewebe gespeichert wurde hauptsächlich V und XX (63 % bzw. 26 %).

Bei den 8-Aminochinolininen wird dagegen nach Versuchen von Elderfield ^{41f}) mit ^{15}N -markiertem Primaquine wahrscheinlich die gesamte Seitenkette in 8-Stellung im Organismus rasch abgespalten.

Alle Malariamittel, die sich vom Chinolin ableiten, besitzen zwei basische Zentren, deren Abstände denen der Phosphatgruppen in doppelsträngigen Nucleinsäuren entsprechen ¹⁵²). Irvin und Mitarbeiter ^{75, 76}) haben als erste die Wechselwirkungen zwischen Malariamitteln (Chinin, Resochin, Atebrin) und Nucleinsäuren, Nucleoproteiden und Nucleotiden untersucht. Vorausgegangen waren genaue Untersuchungen der Basizität dieser Malariamittel ^{74, 75 a, b}).

Hahn und Mitarbeiter ⁶¹) sehen in der Hemmung der DNS-Biosynthese die Hauptwirkung der 4-Aminochinoline.

Einen weiteren Hinweis auf einen verschiedenen Wirkungsmechanismus von 4- und 8-Amino-chinolininen geben Schellenberg

und Coatney¹⁴³⁾, die feststellten, daß der Einbau von ^{32}P in Nucleinsäuren von Plasmodium berghei und P. gallinaceum durch Resochin (V) und Chinin (I) gehemmt wird, nicht dagegen durch Pentaquine (XIII).

Eine einleuchtende Erklärung für den stark wirksamkeitserhöhenden Einfluß des 7-Chlor-Substituenten im Resochin ist bisher nicht gefunden worden.

3. Arbeitshypothesen

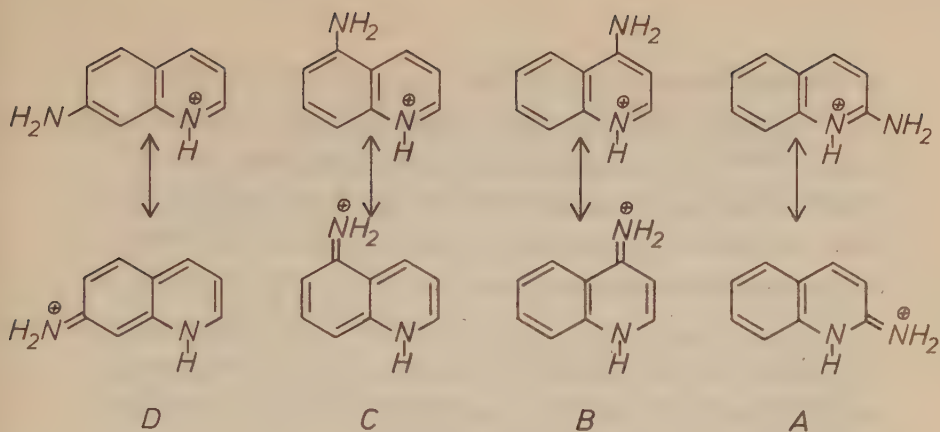
3.1. Basizität und biologische Aktivität

Es liegt nahe, für das unterschiedliche biologische Verhalten der 4- und 8-Aminochinoline nach Parallelen im chemischen Verhalten zu suchen. Der auffallendste Unterschied zwischen 4- und 8-Aminochinolininen ist deren unterschiedliche Basizität.

Tabelle 3.1. pK_s -Werte der Aminochinoline ²⁾
und der Phenylendiamine ¹⁷⁰⁾

	pK_s	ΔpK_s 6-Amino	ΔpK_s 4-Amino	pK_s	
Chinolin	4.94			4.6	Anilin
2-Amino	7.43				
3-Amino	4.95				
4-Amino	8.46				
5-Amino	5.51	-0.09	-1.18	4.98	3-Amino
6-Amino	5.62	-	-	6.16	4-Amino
7-Amino	6.65	+1.13	-1.18	4.98	3-Amino
8-Amino	3.93	-1.69	-1.42	4.74	2-Amino

In Tabelle 3.1. sind die pK_s -Werte der sieben Monoaminochinoline angegeben. Die hohen pK_s -Werte von 2- und 4-Aminochinolin werden auf die Amidinium- (A) bzw. vinyloge Amidinium-Struktur (B) der protonierten Form zurückgeführt ²⁾.



Ähnliche mesomere Strukturen lassen sich auch für 5-Amino- (C) und 7-Amino-chinolin (D) formulieren. Beim 5-Amino-chinolin scheint diese Mesomeriemöglichkeit auf den ersten Blick keinen Einfluß auf die Basizität zu haben. Ein Vergleich mit dem Einfluß einer zweiten Aminogruppe auf die Basizität des Anilins läßt aber auch beim 5-Aminochinolin eine Mesomerie-bedingte, erhöhte Basizität erkennen.

Der Unterschied in der Basizität zwischen 6- und 8-Amino-chinolin ($\Delta pK_s -1.69$) entspricht sehr gut dem Basizitätsunterschied zwischen p- und o-Phenylendiamin ($\Delta pK_s -1.42$). 7-Amino-chinolin ($\Delta pK_s +1.13$) und in schwächerem Maße 5-Amino-chinolin ($\Delta pK_s -0.09$) zeigen im Vergleich zum 6-Aminochinolin eine erheblich höhere Basizität als es aus dem Unterschied zwischen p- und m-Phenylendiamin ($\Delta pK_s -1.18$) zu erwarten wäre.

Sollte die biologische Wirksamkeit der Amino-chinoline mit den basischen Eigenschaften parallel gehen, so wäre für die 6-Amino-chinoline ein ähnliches Wirkungsspektrum zu erwarten wie für die 8-Amino-chinoline. Sollten auch unter den 2-, 5- und 7-Amino-chinolin Substanzen mit hoher Malariawirksamkeit gefunden werden (eine sehr geringe Wirksamkeit wird beschrieben, s. SN 11.532, SN 11.528, SN 11.530¹⁷⁷), dann wäre für diese eine den 4-Aminochinolin

entsprechende Wirkung zu erwarten.

Bei dem diskutierten Angriff von Malariamitteln an den Nukleinsäuren^{61, 140)}, die in einem physiologischen Milieu von etwa pH 7 in der Phosphatform vorliegen, wäre eine Wechselwirkung mit basischen Arzneistoffen v. a. dann zu erwarten, wenn diese bei pH 7 in kationischer Form vorliegen.

Solche Überlegungen hat A l b e r t¹⁾ experimentell bestätigen können. Bei der Untersuchung einer Reihe von Acridinen konnte er zeigen, daß wahrscheinlich nur den Acridinium-Ionen eine bakterizide Wirksamkeit in vitro zuzuschreiben ist.

Ähnlich einfache Zusammenhänge zwischen Basizität und Wirksamkeit sind bei Malariamitteln, die nur in vivo geprüft werden können, sicher nicht zu erwarten. Sollten solche Zusammenhänge bestehen, so wären für die Untersuchung dieser Zusammenhänge die 6-Amino-chinoline, die in ihrer Basizität zwischen den 4- und 8-Amino-chinolininen stehen, ein geeignetes Untersuchungsobjekt.

3. 2. Wahl der Substituenten

Die in den vorhergehenden Abschnitten angestellten Überlegungen waren u. a. ausschlaggebend für die Wahl der Substituenten in 2-, 3- und 4-Stellung von IX (S. 9).

- 1) Um den Einfluß der Basizität des Chinolinringes auf die biologische Aktivität zu studieren, wurden basizitätserhöhende (Alkyl-) und basizitätserniedrigende (Halogen-, Carbonyl-, Cyan-, Phenyl-) Substituenten eingeführt. Die hergestellten Chinoline überdecken einen pK-Bereich von über 7 pK-Einheiten.
- 2) Die deutliche Herabsetzung der Giftigkeit von IX (S. 9) durch eine 2-Methylgruppe (X) könnte dadurch bedingt sein, daß die Methylgruppe für einen schnelleren Abbau der Verbindung im Or-

ganismus sorgt. Ein solcher Abbau könnte durch Sauerstoff-Funktionen an der Methylgruppe noch erleichtert werden. Auf Grund dieser Überlegung wurden die Substituenten 2- und 4-Hydroxymethyl, 2- und 4-Acetoxyethyl und 2-Methoxyethyl eingeführt.

- 3) Für die Einführung von Heptylgruppen diene als Vorbild das Endochin ^{90, 142)}, 4-Hydroxy-7-methoxy-3-heptyl-chinaldin, das bei der Vogelmalaria eine sehr gute prophylaktische Wirkung zeigt. Für die Einführung der 2-Phenyl-gruppe war ausschlaggebend die hohe Malariawirksamkeit vieler [2-Phenyl-chinoly-(4)]-carbinole ^{18, 33, 57, 124, 141, 177)}, die allerdings stets von einer unangenehmen Photosensibilisierung der Haut begleitet ist ^{124, 135)}. Für die Einführung einer 2-Styrylgruppe waren russische Arbeiten ^{102c, 136)} ausschlaggebend.
- 4) Vom Plasmochin und anderen basisch alkylierten 8-Amino-chinolinen ist bekannt, daß durch eine Hydrierung des Chinolin-ringes zum 1.2.3.4-Tetrahydrochinolin die Wirksamkeit nicht verloren geht, die Giftigkeit aber etwas abnimmt ^{10, 59)}. Um zu überprüfen, ob ähnliches auch für die 6-Amino-chinoline zutrifft, wurden zwei basisch alkylierte 1.2.3.4-Tetrahydrochinoline (22/24) und (22/25) hergestellt. (Darüber wurde schon in einem Vortrag berichtet ¹¹⁸⁾).
- 5) Durch Einführung einer zweiten Methoxygruppe in 5-Stellung von VIII (S. 9) wurde dessen Malariawirksamkeit sehr stark erhöht ¹⁵¹⁾. Um zu überprüfen, ob nicht die 5-Methoxygruppe allein für eine gute Wirksamkeit ausreicht, wurde als erste Verbindung 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-chinolin (22/26) hergestellt. Diese Verbindung erwies sich als wirkungslos.

4. Ergebnisse der biologischen Prüfung der neuen 6-Amino-chinoline

Verträglichkeit und Malariawirksamkeit der in dieser Arbeit beschriebenen 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-chinoline (22) und einiger Vorstufen wurden am hiesigen Institut von Dr. E. F i n k ⁴⁸⁾ geprüft ⁺⁾ . Die vollständigen Ergebnisse dieser Untersuchungen werden Gegenstand gesonderter Veröffentlichungen sein.

In Tabelle 4.1. sind die 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-chinoline (22) in der Reihenfolge abnehmender Basenstärke des Chinolinringes angeordnet (Ermittlung der pK_s -Werte s. Kapitel 6). Von den angegebenen pK_s -Werten entspricht der erste der Diäthylamino-gruppe der 6-Seitenkette, der zweite dem Chinolinringstickstoff. Neben den pK_s -Werten sind die aus diesen ermittelten ^{1,4)}, bei pH 7 protonierten, prozentualen Anteile von (22) angegeben.

In der letzten Spalte sind die Ergebnisse eines Screening-Testes auf Malariawirksamkeit angegeben. In diesem Test ⁴⁸⁾ wurden Kanarienvögel mit einer Blutsuspension, die 5000 parasitierte (*Plasmodium cathemerium*) Erythrocyten enthielt, intravenös infiziert. 1-2 Stunden nach der Infektion wurde die maximal verträgliche Dosis (MTD) der zu prüfenden Substanz (22) in wässriger Lösung eines Salzes intravenös verabreicht.

+) Eine Spende der Stiftung Volkswagenwerk hat den Bau und die Einrichtung eines biologischen Prüfungslaboratoriums beim Institut für Angewandte Chemie ermöglicht. - Die Versuche wurden von der Weltgesundheitsorganisation finanziell unterstützt.

Bei der Angabe der Wirksamkeit bedeutet: H = Heilung, 2/5
2 von 5 eingesetzten Vögeln wurden geheilt; V = Verzögerung (in
Tagen) des Auftretens von Parasiten im Blut im Vergleich zu unbehan-
delten, infizierten Kontrolltieren; (V) = Wirksamkeit fraglich; u =
unwirksam.

Tabelle 4.1. Wirksamkeit gegen Plasmodium cathemerium
der 6-Amino-chinoline (22) und der Ver-
gleichs-Verbindungen Chinin, Resochin,
Plasmochin.

Verbindung	pK _s		% Kation bei pH 7		Wirksamk. gegen Pl. cathemer.
	1.	2.	1.	2.	
Chinin ^{75a)}	8.4	4.32	96	0.2	V 1
Resochin ^{74a)}	10.2	8.06	100	92	V 1
Plasmochin ^{75a)}	10.2	3.48	100	0.03	V 2

Nr. s. Tab. 8. 14.	6-(4-Diäthylamino- 1-methyl-butylamino)- 5, 8-dimethoxy-chinolin				
	Substituenten		a)		
22/7	2, 3, 4-Trimethyl	10.2	6.9 c)	100	44 H 1/5
22/6	2, 4-Dimethyl	10.2	6.3 c)	100	17 H 5/5
22/4	4-Methyl	10.2	5.9 c)	100	7 H 1/5
22/14	2, 3-Tetramethylen	10.2	5.9 d)	100	7 V 4
22/18	4-Hydroxymethyl	10.2	5.9 d)	100	7 V 1
22/5	2, 3-Dimethyl	10.2	5.8 c)	100	6 H 5/5
22/13	2-Methyl-3-heptyl	10.2	5.8 d)	100	6 V 3
22/2	2-Methyl b)	10.2	5.6	100	4 H 5/5
22/8	2-Äthyl b)	10.2	5.6	100	4 H 3/5
22/9	2-Propyl	10.2	5.6 c)	100	4 V 4
22/12	2-Phenäthyl b)	10.2	5.5	100	3.0 H 2/4

Forts. nächste Seite

22/3	3-Methyl	10.2	5.4 c)	100	2.5	H 2/6
22/1		10.2	5.2 c)	100	1.5	H 2/5
22/20	4-Acetoxymethyl	10.2	5.1 d)	100	1.3	V 3
22/11	2-Styryl b)	10.2	5.0	100	1	H 1/5
22/17	2-Hydroxymethyl	10.2	4.7 d)	100	0.5	(V)
22/22	4-Chlor-2-methyl	10.2	4.7 d)	100	0.5	V 1
22/16	2-Methoxymethyl- 3-methyl	10.2	4.6 c)	100	0.4	V 1
22/10	2-Phenyl	10.2	3.9 c)	100	0.08	(V)
22/15	2-Methoxymethyl	10.2	3.8 c)	100	0.06	H 3/5
22/19	2-Acetoxymethyl	10.2	3.7 d)	100	0.05	(V)
22/21	2-Chlor-4-methyl	10.2	1.3 d)	100	$<10^{-3}$	V 1
22/23	4-Chlor-2-tri- fluormethyl	10.2	-0.6 d)	100	$<10^{-5}$	V 1
22/24	2-Methyl-1.2.3.4- tetrahydro b)	10.2	6.3	100	17	V 2
22/25	2-Methyl-1-äthyl- 1.2.3.4-tetrahydro					u
22/26	6-(4-Diäthylamino-1- methyl-butylamino)- 5-methoxy-chinolin					u

a) zur Bestimmung der pK_s -Werte s. 6.1. b) pK_s -Werte bestimmt in Methanol/Wasser s. 6.5.3. und Tabelle 6.1. c) pK_s -Werte der entsprechenden 6-Aminochinoline (20) bestimmt in Wasser oder Wasser/Methanol s. 6.1. d) pK_s -Werte der entsprechenden 6-Aminochinoline (20) graphisch ermittelt aus den HNP-Werten nach 6.3.

Diskussion

Im Vergleich mit den am Kopf der Tabelle 4.1. angegebenen, bekannten Malariamitteln Chinin, Resochin und Plasmochin zeigen die meisten der 6-Amino-chinoline (22) eine überlegene Wirksamkeit. Es ist dabei überraschend, daß die Art der Substituenten einen recht geringen Einfluß auf die Wirksamkeit zu haben scheint.

Die zweiten pK_s -Werte der Chinoline (22) überdecken einen Bereich von über 7 pK - Einheiten. Die am stärksten basische Verbindung (22/7) kommt in ihrer Basizität dem Resochin recht nahe. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen Basizität und Wirksamkeit läßt sich nach dem Ergebnis dieses ersten Screening Testes nicht ableiten.

Wie in der 8-Amino-chinolin-reihe ⁵⁹⁾ zeigt auch bei den 6-Amino-chinolin (22) die 1.2.3.4-Tetrahydro-verbindung (22/24) eine Wirkung, die allerdings geringer ist als die der nicht hydrierten Verbindung (22/2). Die in 1-Stellung alkylierte Verbindung (22/25) ist dagegen wirkungslos und entspricht damit der Schönhöfer'schen Chinonhypothese ¹⁵⁰⁾, denn es kann sich über den Chinolinringstickstoff keine Chinonimin-Form mehr ausbilden.

5. Chemisch-theoretischer Teil

Die in dieser Arbeit beschriebenen Chinoline wurden auf dem im Formelschema 5.1. angegebenen Wegen nach bekannten Verfahren^{13, 40, 105)} hergestellt aus den aromatischen Aminen 2.5-Dimethoxy-anilin (1), 4-Acetamino-2.5-dimethoxy-anilin (2) und 4-Nitro-2.5-dimethoxy-anilin (3)⁺⁾ und den Carbonylverbindungen (4), (4a) und (4b) (s. Tabelle 8.1.).

5.1. 1.3-Dicarbonylverbindungen (4), (4a)

Tabelle 8.1.

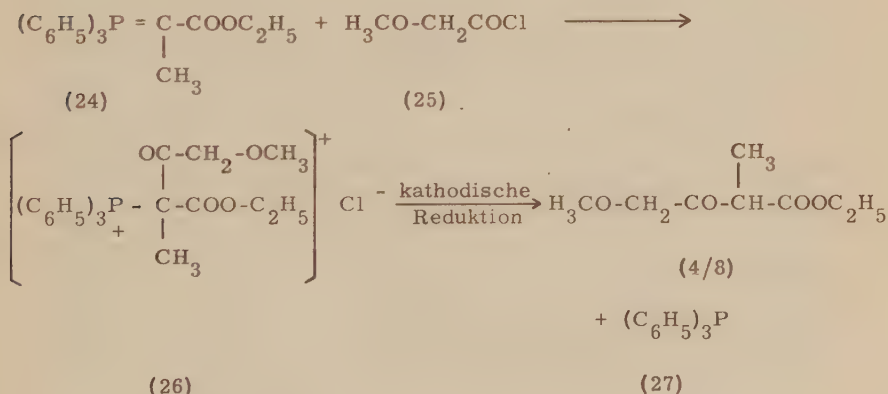
Die bis auf (4/8) bekannten 1.3-Dicarbonylverbindungen (4) und (4a) wurden nach in der Literatur beschriebenen Verfahren^{67f)} hergestellt, die Reinheit wurde gaschromatographisch (GC) geprüft. Für die Herstellung von in 4-Stellung substituierten Acetessigestern erwies sich die Methode von Breslow, Baumgarten und Hauser²⁰⁾ als sehr brauchbar. Danach wird Malonsäure-äthyltert.-butylester^{20, 120i)} acyliert, die entstandenen Acylmalonester lassen sich mit einer katalytischen Menge Säure bereits unter 100° unter Abspaltung von Isobuten und CO₂ glatt zu 4-substituierten Acetessigestern spalten.

Nach Riegel und Lilienfeld¹³²⁾ sollen sich auch Acyl-malonsäure-diäthylester auf gleiche Weise glatt spalten lassen. Das konnte ich nicht bestätigen. Bei wiederholten Versuchen, Propionyl-malonsäure-diäthylester (4/2) durch Spaltung von Propionyl-malonsäure-diäthylester herzustellen, bestand der Hauptlauf der fraktionierten Destillation nach GC hauptsächlich aus Malonsäure-diäthylester neben sehr geringen Mengen (4/2).

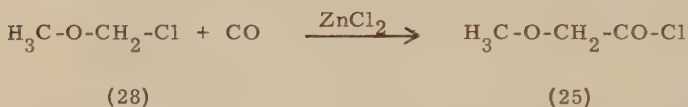
+) Den Farbenfabriken Bayer A.G., die uns diese und weitere für diese Arbeit benötigte Präparate zur Verfügung gestellt haben, sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

Bei der Methylierung von Acetylaceton (4a/1) nach Claissen^{32a)} mit Methyljodid in Aceton/Kaliumkarbonat entstand nach GC zu etwa gleichen Teilen 3-Methyl-pentandion-(2,4) (4a/2) und der Enoläther 2-Methoxy-penten-(2)-on-(4). Bei Verwendung von Dimethylsulfat anstelle von Methyljodid wurde nur der Enoläther erhalten; dies stimmt mit Beobachtungen anderer Autoren^{67d)} überein, wonach Dimethylsulfat die O-Alkylierung von 1,3-Dicarbonylverbindungen begünstigt. (4a/2) wurde vorteilhafter nach Kohlrausch⁹²⁾ durch Methylierung von Acetylaceton mit Methyljodid in Äthanol/Kaliumäthylat hergestellt.

4-Methoxy-2-methyl-acetessigester (4/8) wurde nach einem von Bestmann, Graf und Hartung¹⁴⁾ beschriebenen Verfahren hergestellt. Triphenylphosphin-(1-äthoxycarbonyl-äthylid) (24)¹⁵⁾ wurde in benzolischer Lösung mit Methoxy-acetyl-chlorid (25) umgesetzt zum Phosphoniumchlorid (26), das bei der kathodischen Reduktion⁶⁶⁾ in hoher Ausbeute 4-Methoxy-2-methyl-acetessigester (4/8) und Triphenylphosphin (27) lieferte.

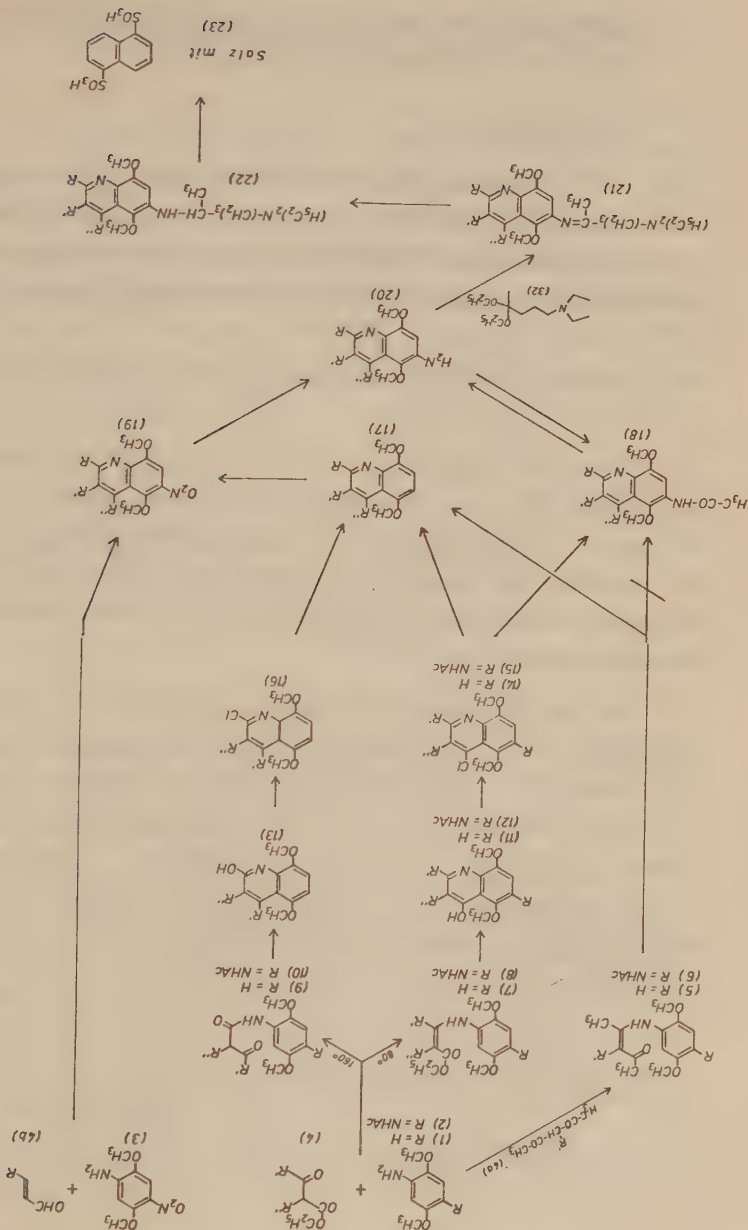


Die Herstellung des für diese Reaktion benötigten Methoxy-acetylchlorid (25) bereitete anfangs einige Schwierigkeiten. Sowohl bei der Herstellung aus Methoxyessigsäure und Thionylchlorid nach L e i m u ⁹⁹⁾ als auch nach der Benzoylchlorid-Methode nach B r o w n ²¹⁾ war die Ausbeute an (25) minimal. Hauptprodukt war in beiden Fällen nach GC Chlormethyläther (28). Dies läßt die Vermutung zu, daß die in einem amerikanischen Patent ³⁹⁾ beschriebene Herstellung vom (25) aus Chlormethyläther (28) und CO reversibel ist.



Eine hohe Ausbeute (80 %) an (25) wurde dagegen mit Phthalylchlorid nach der für Malonsäure-äthylester-chlorid ²⁰⁾ angegebenen Methode erhalten.

Formelschema 5.1.



5.2. Kondensationsprodukte aus 1.3-Dicarbonylverbindungen (4), (4a)
und den aromatischen Aminen (1) und (2).

Formelschema 5.1.

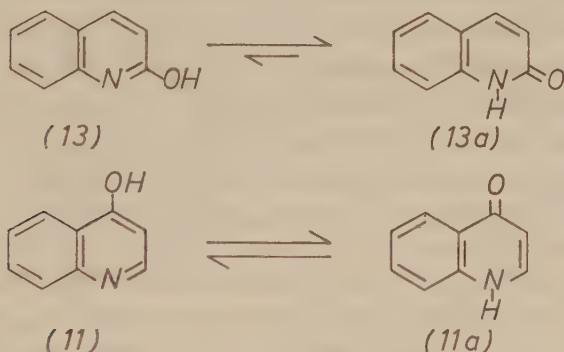
β -Keto-ester können mit aromatischen Aminen in zweierlei Weise reagieren. Bei niedriger Temperatur (unter 100°) entstehen mit einer Spur Säure unter Wasserabspaltung Enamine wie (7) und (8)³⁵⁾, bei höherer Temp. entstehen unter Alkoholabspaltung Acetoacetanilide (9)⁹¹⁾. Nach Hauser und Reynolds⁶⁴⁾ soll bei $130-40^{\circ}$ die Bildungsgeschwindigkeit von Enaminen und Aniliden etwa gleich groß sein.

Die in den Tabellen 8.2. und 8.3. angegebenen Enamine (5), (6), (7) und (8) wurden hergestellt durch Kochen äquimolarer Mengen der Aniline (1) bzw. (2) und der β -Dicarbonylverbindungen (4a) bzw. (4) in benzolischer Lösung in Gegenwart einer katalytischen Menge Salzsäure, bis sich am Wasserabscheider die theoretische Menge Wasser abgeschieden hatte^{5, 67h)}.

Die Acetoacetanilide (9) wurden hergestellt durch allmähliches Eintragen von 2.5-Dimethoxy-anilin (1) in den auf 160° erhitzten β -Ketoester (4)^{50, 100)}. Acetessigsäure-(2.5-dimethoxy-anilid) (9/1) und Acetessigsäure-(4-acetamino-2.5-dimethoxy-anilid) (10/1) wurden auch hergestellt durch Umsetzen von (1) bzw. (2) mit Diketen^{82, 120c)}. 2-Chlor-acetessigsäure-(2.5-dimethoxy-anilid) (9/3) wurde hergestellt durch Chlorieren von (9/1) mit Sulfurylchlorid analog einer Vorschrift von Bülow und King²⁵⁾.

5.3. 2- und 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinoline (13), (11), (12).

2- und 4-Hydroxy-chinoline (13) bzw. (11) stehen im Gleichgewicht mit den tautomeren Amid- bzw. vinylogenen Amidformen, den Carbostyrilen (13a) bzw. den 4 (1H)-Chinolonen (11a) ^{7, 85}. Bei den 2-Hydroxy-chinolinen liegt das Gleichgewicht stets weit auf der Seite der Amidform (13a), bei den 4-Hydroxy-chinolinen hängt die Gleichgewichtslage offensichtlich stark vom Lösungsmittel ab (s. 6.3.).



Aus Gründen einer einheitlichen Nomenklatur werden die Verbindungen (11), (12) und (13) in dieser Arbeit als 4- bzw. 2-Hydroxy-chinoline bezeichnet.

Conrad und Limpach ³⁵⁾ erhielten 4-Hydroxy-chinoline ¹²⁹⁾ durch Erhitzen von β -Anilino-crotonsäureestern auf 240° in mäßigen Ausbeuten. Limpach ¹⁰⁰⁾ fand, daß Ausbeute und Reinheit der Produkte wesentlich verbessert werden können, wenn man den Ringschluß in auf 260° erhitztem Paraffin durchführt. Das Paraffin ist in der Folgezeit durch andere hochsiedende Lösungsmittel wie 1-Chlor-naphthalin ^{5, 142)} und v. a. Diphyl ^{64, 83, 129, 131)}, das bei 255° siedende Azeotrop aus 73 Teilen Diphenyläther und 27 Teilen Diphenyl, ersetzt worden. Staskun und Israel-

s t a m 103, 162, 163) führten Ringschlüsse zu 4-Hydroxychinolinen mit gutem Erfolg in Polyphosphorsäure (PPS) ¹²⁵⁾ durch.

Die in Tabelle 8.5. aufgeführten 4-Hydroxy-chinoline (12) und ein Teil der 4-Hydroxy-chinoline (11) (s. Tabelle 8.4.) wurden durch kurzzeitiges Erhitzen der Enamine (8) bzw. (7) in siedendem Diphyl durchgeführt. Mit dieser Methode wurden im allgemeinen sehr reine 4-Hydroxy-chinoline in hoher Ausbeute erhalten, allerdings nur dann, wenn sehr reine Enamine (7) bzw. (8) eingesetzt wurden, eine Erfahrung, die andere Autoren ⁶⁴⁾ auch gemacht haben. Es gelang nicht, nach dieser Methode 2-(4-Acetamino-2.5-dimethoxy-anilino)-cyclohexen-(1)-carbonsäure-(1)-äthylester (8/8) zu 6-Acet-amino-4-hydroxy-2.3-tetramethylen-chinolin zu zyklisieren. Auch nach langem Kochen von (8/8) in Diphyl wurde stets nur das Ausgangsprodukt zurückgewonnen. (Ringschlüsse zu 1.2.3.4-Tetrahydro-acridonen in Paraffinöl bei 280° sind beschrieben ⁷⁰⁾).

Beim Arbeiten in PPS wurden auch beim Einsatz der rohen Enamine (7) hohe Ausbeuten an 4-Hydroxy-chinolinen (11) erzielt. In PPS können die 4-Hydroxy-chinoline (11) auch in einer Eintopf-Reaktion aus (1) und den β -Ketoestern (4) hergestellt werden ^{103, 163)}. Allerdings erzielt man bei dieser Methode hohe Ausbeuten nur bei Einsatz eines großen Überschusses an β -Ketoester (4), deshalb wurde diese Methode nur bei leicht zugänglichen β -Ketoestern angewandt. Es gelang nach dieser Methode nicht, durch Reaktion von (2) oder (3) mit Acetessigester 6-Acetamino- bzw. 6-Nitro-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinaldin darzustellen, obwohl die Synthese von 6-Nitro-4-hydroxy-chinaldinen auf diese Weise beschrieben ist ¹⁰³⁾.

Die 2-Hydroxy-chinoline (13) (Tabelle 8.6.) wurden erhalten durch Zyklisierung der β -Keto-anilide (9) in Schwefelsäure nach K n o r r ^{91, 120f)} oder in PPS ^{83, 103, 163)}. Auf gleiche Weise wurde der Ringschluß der Enamine (5) zu den entsprechenden Chinolinen

(17) durchgeführt ¹⁰¹). Es gelang nicht, die Enamine (6) oder die β -Ketoanilide (10) zu den entsprechenden 6-Acetamino-chinolinen (18) bzw. zu 6-Acetamino-5,8-dimethoxy-carbostyrylen zu zyklisieren.

5.4. 2- und 4-Chlor-5,8-dimethoxy-chinoline und deren Enthalogenierung

Die 2- und 4-Chlor-chinoline (16), (14) und (15) (Tabellen 8.7 - 9.) wurden durch kurzes Kochen der 2- bzw. 4-Hydroxy-chinoline (13), (11) und (12) in Phosphoroxichlorid dargestellt ^{5, 26, 82, 84, 67a, 120e}). In einigen Fällen wurden auf Grund der sehr geringen Löslichkeit der 4-Hydroxy-chinoline (11) in Phosphoroxichlorid nur schlechte Ausbeuten an 4-Chlor-chinolinen erzielt. Durch einen Zusatz von etwas Wasser zum Reaktionsgemisch ließ sich sowohl die Löslichkeit des Ausgangsproduktes (11) als auch Ausbeute und Reinheit des Endproduktes (14) erheblich steigern. Diese Verbesserung beruht auf einer zufälligen Beobachtung. Beim Weiterverarbeiten von im studentischen Praktikum hergestelltem, aus Wasser umkristallisiertem (und wie sich nachher herausstellte, sehr schlecht getrocknetem) 4-Hydroxy-5,8-dimethoxy-chinaldin (11/1) lag die Ausbeute an 4-Chlor-5,8-dimethoxy-chinaldin (14/1) erheblich über dem bis dahin gewohnten Ergebnis.

Die 2- bzw. 4-Chlor-chinoline (16), (14) und (15) wurden durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden Chinoline (17) und (18) (Tabellen 8.10 - 11.) umgewandelt. In den meisten Fällen wurde die Enthalogenierung durch katalytische Hydrierung mit Raney-Nickel in methanolischer Natronlauge ^{67c, 80, 95}) durchgeführt. Diese Methode lieferte gute Ergebnisse, wenn R' und R'' kurze Alkylreste waren, sie versagte bei R' oder R'' = Heptyl, sowie bei R' =

Phenyl. Als Nebenreaktion wurde häufig eine Weiterhydrierung von (17) bzw. (18) zu den entsprechenden 1.2.3.4-Tetrahydro-chinolin (47) bzw. (52) beobachtet (s. Formelschema 5.3.) sowie eine teilweise Entacetylierung der 6-Acetaminogruppe in (18).

Elektronen-anziehende Substituenten scheinen die Hydrierung des Chinolins zum Tetrahydro-chinolin zu erleichtern, elektronenliefernde Substituenten dagegen zu erschweren. Beim Hydrieren von 4-Chlor-5.8-dimethoxy-2-äthoxycarbonyl-chinolin (14/9) in absolutem Äthanol unter Zusatz von Triäthylamin wurde als Hauptprodukt 5.8-Dimethoxy-2-äthoxycarbonyl-1.2.3.4-tetrahydrochinolin (47/2) gefaßt (s. 7.60.). Wurde die Hydrierung nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff abgebrochen, so enthielt der Ansatz nach DC hauptsächlich (14/9) und das Tetrahydroprodukt (47/2). Wurde die Hydrierung dagegen in wässrig-alkoholischer Natronlauge durchgeführt, in der (14/9) spontan verseift wird, so blieb die Hydrierung nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff praktisch stehen, und aus dem Ansatz konnte 5.8-Dimethoxy-chinolin-2-carbonsäure (43/1, Formelschema 5.2.) in hoher Reinheit isoliert werden (s. 7.46.).

Glatte als mit Raney-Nickel verlief die katalytische Enthalogenie-
genierung nach der Methode von K a s l o w ^{82, 120g}) mit Palladium in Eisessig/Natriumacetat. Nach Aufnahme von einem Mol Wasserstoff erfolgte eine weitere Wasserstoffaufnahme wesentlich langsamer als beim Arbeiten mit Raney-Nickel. Mit dieser Methode konnten auch 4-Chlor-5.8-dimethoxy-2-phenyl-chinolin (14/7) und 4-Chlor-6-acetamino-5.8-dimethoxy-3-heptyl-chinaldin (15/10), deren Enthalogenie-
genierung mit Raney-Nickel nicht gelang, glatt enthalogeniert werden zu (17/10) bzw. (18/8).

5.5. 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinoline (19) (Tabelle 8.12.)

5.5.1. Durch Ringschluß

Nach den bekannten Chinolinsynthesen von S k r a u p ¹⁰⁶⁾ und D o e b n e r - v. M i l l e r ¹⁰⁵⁾ sind eine Vielzahl von Nitro-chinolinen mit gutem Erfolg hergestellt worden. Diese eleganten Synthesen eignen sich jedoch hauptsächlich zur Herstellung von im Benzolkern substituierten Chinolinen und Chinaldinen. Sie wurden von mir nur in drei Fällen angewandt.

Durch Reaktion von 4-Nitro-5.8-dimethoxy-anilin (3) mit Crotonaldehyd (4b/1) bzw. Zimtaldehyd (4b/2) wurde 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinaldin (19/1) ¹⁵¹⁾ bzw. 6-Nitro-5.8-dimethoxy-2-phenyl-chinolin (19/7) dargestellt; das letztere mit minimaler Ausbeute, was nach den Erfahrungen anderer Autoren ^{41c)} nicht überraschte.

5.5.2. Durch Nitrieren

R o b e r t s und T u r n e r ¹³³⁾ haben beim Nitrieren von 5.8-Dichlor-2.4-dimethyl-chinolin 5.8-Dichlor-6-nitro-2.4-dimethyl-chinolin in 90 % Ausbeute erhalten. Danach bestand die Aussicht, durch Nitrieren der 5.8-Dimethoxy-chinoline (17) zu den 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinolinen (19) zu gelangen. Die besten Ergebnisse lieferte dabei die Nitrierung in Acetanhydrid mit einer Mischung aus rauchender Salpetersäure und Acetanhydrid, die in den meisten Fällen einheitliche Nitrierungsprodukte in guter Ausbeute ergab. Das durch Nitrieren von 5.8-Dimethoxy-chinaldin (17/2) hergestellte 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinaldin (19/1) war nach Schmp. und Misch-Schmp. identisch mit dem durch Ringschluß aus (3) und Crotonaldehyd hergestellten Produkt ¹⁵¹⁾. Bei den übrigen 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinolinen (19) ist die 6-Stellung der Nitrogruppe auf Grund der Basizität

(s. 6.4.2.) sichergestellt.

Die 5.8-Dimethoxy-chinoline (40/1), (44/1), (46) (s. Tab. 8.15. und 8.17.), die in 2-Stellung einen Substituenten 2. Ordnung tragen (-CN, -COOCH₃, -COCH₃), lieferten bei der Nitrierung in geringer Ausbeute nach DC zwei Nitrierungsprodukte, von denen eines - das 6-Nitro-derivat, wie durch Vergleich mit auf anderem Wege hergestellten Präparaten (s. 7.39., 7.51.) gezeigt werden konnte - rein isoliert werden konnte.

Nach L e F è v r e und M a t h u r ⁹⁸⁾ führt die Nitrierung von 2-Phenyl-chinolin zu 2-(o- und p-Nitrophenyl)-chinolin. Es war zu erwarten, daß durch die zwei Methoxygruppen im 5.8-Dimethoxy-2-phenyl-chinolin (17/10) die Reaktivität des Chinolinringes so gesteigert wird, daß eine Nitrierung in 6-Stellung schneller verläuft als eine Nitrierung des 2-Phenyl-Substituenten. Diese Vermutung wurde bestätigt. Beim Nitrieren von (17/10) in benzolischer Lösung mit rauchender Salpetersäure/Acetanhydrid wurde 6-Nitro-5.8-dimethoxy-2-phenyl-chinolin (19/7) in hoher Ausbeute erhalten. Es stimmte nach Schmp. und Misch-Schmp. mit dem aus (3) und Zimtaldehyd hergestellten Produkt überein.

5.6. 6-Amino-5.8-dimethoxy-chinoline (20) (Tabelle 8.13.)

Die 6-Amino-5.8-dimethoxy-chinoline (20) wurden erhalten durch saure Hydrolyse der 6-Acetamino-5.8-dimethoxy-chinoline (18) oder durch Reduktion ¹⁵³⁾ der 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinoline (19). Die Reduktion wurde durchgeführt mit Eisenpulver ¹⁵³⁾, Zinn (II) chlorid ^{41b)}, Hydrazin/Raney-Nickel ⁵²⁾ oder katalytisch mit Raney-Nickel in Aceton. Unbefriedigende Ergebnisse lieferte die katalytische

Hydrierung mit $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ (K u h n - Katalysator ⁹⁷⁾) in Methanol oder Aceton.

Sehr reine Amine (20) liefert die Reduktion von (19) mit Eisen in Chlorbenzol ¹⁵³⁾. Da dieses Verfahren jedoch sehr langwierig ist, wurden die anderen Methoden bevorzugt.

Die häufigste Nebenreaktion bei der katalytischen Hydrierung von (19) ist eine Kernhydrierung zu den 1.2.3.4-Tetrahydro-chinolin (vergl. 5.9.). Diese Nebenreaktion kann durch Arbeiten in Aceton weitgehend zurückgedrängt werden; offensichtlich wird das Aceton leichter hydriert als der Chinolinkern. Da die Wasserstoffaufnahme aber in diesem Fall nach Reduktion der Nitrogruppe nicht zum Stillstand kommt, muß die Reduktion dünnschichtchromatographisch verfolgt werden und solange fortgesetzt werden, bis kein Nitroprodukt mehr nachweisbar ist. Eine reduktive Alkylierung der 6-Aminogruppe wurde bei dieser Reaktion nie beobachtet.

5.7. 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-chinoline (22) (Tabelle 8.14.)

Alkylierungsmethoden

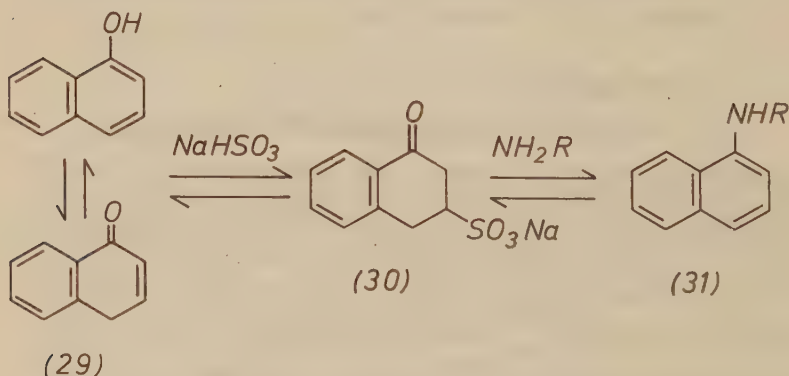
Die ursprünglich beim Plasmochin ¹⁵⁵⁾ angewandte Alkylierungsmethode von Amino-chinolin mit 1-Diäthylamino-4-brom-pentan-hydrobromid liefert äußerst unbefriedigende Ergebnisse ^{41a, 79, 148, 149)}. Dies ist hauptsächlich auf die sehr schnelle Zyklisierung des 1-Diäthylamino-4-brom-pentans zu 1.1-Diäthyl-2-methyl-pyrrolidinium-bromid ^{41a)} in alkalischem Milieu zurückzuführen.

Sehr aussichtsreich ¹⁴⁸⁾ schien für die Einführung der basischen Seitenkette die Bucherer - Reaktion ^{24, 37, 67g, 156)} zu sein,

nach der in Naphthalinen und Chinolinen OH-Gruppen gegen Amino-
gruppen ausgetauscht werden können. Nach dieser Reaktion sind über
die entsprechenden OH-Verbindungen 5-, 6-, 7- und 8-(4-Diäthyl-
amino-1-methyl-butylamino)-chinolin mit gutem Erfolg dargestellt
worden ^{67g)}. Dagegen gelang nicht der Austausch der 8-OH-Gruppe
gegen eine basische Seitenkette im 8-Hydroxy-6-methoxy-chinolin ¹⁶⁹⁾.

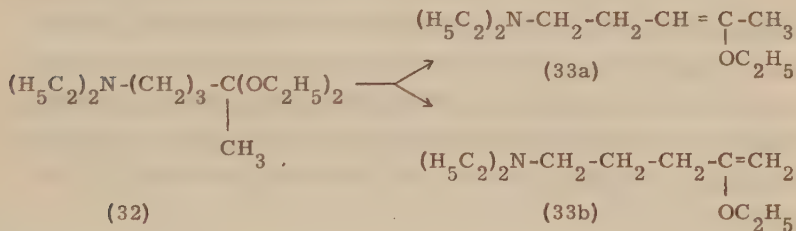
In eigenen Versuchen gelang es unter den verschiedensten Re-
aktionsbedingungen nicht, die Aminogruppe im 6-Amino-5.8-dimeth-
oxy-chinaldin (20/2) gegen OH oder eine basische Seitenkette auszu-
tauschen. Eine daraufhin in Angriff genommene Synthese von 6-
Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinaldin wurde wieder aufgegeben, da es nicht
möglich schien, in kurzer Zeit größere Mengen dieses Produktes her-
zustellen.

Die Mißerfolge mit der Bucherer-Reaktion fanden ihre Er-
klärung im mittlerweile von Rieche und Seeboth ¹³⁰⁾ auf-
geklärten Reaktionsmechanismus dieser Reaktion. Danach verläuft der
Austausch von -OH gegen -NHR im Naphthol (29) über die isolierbare
Zwischenstufe (30) :



Die Bucherer-Reaktion kann daher nur mit Erfolg angewandt werden, wenn die m-Stellung zur OH- bzw. NHR-Gruppe frei ist. Da im 8-Hydroxy-6-methoxy-chinolin und in (20/2) keine zur OH- bzw. NH₂-Gruppe freie m-Stellung vorliegt, ist das Mißlingen des Austausches nicht mehr überraschend.

Shi ho ¹⁵⁷⁾ und Topchiev und Braude ¹⁶⁸⁾ fanden eine Alkylierungsmethode, die vermutlich auf eine Beobachtung von Claissen ^{32b)} zu rückgeht, der fand, daß Ketale - im Gegensatz zu den entsprechenden Ketonen - sich mit aromatischen Aminen glatt zu Schiff'schen Basen kondensieren lassen. 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxy-pentan (32) ^{42, 104, 157)} oder der daraus hergestellte Enoläther (33a, b) ¹⁵⁷⁾ wird mit aromatischen Aminen zu Schiff'schen Basen umgesetzt, diese werden durch katalytische Hydrierung in die entsprechenden sekundären Amine überführt.



Shi ho ¹⁵⁷⁾ nahm für den aus (32) dargestellten Enoläther die Struktur (33a) an. Das Gaschromatogramm des nach Shi ho hergestellten Enoläthers zeigte jedoch zwei eng beieinander liegende Spitzen etwa gleicher Intensität, so daß wahrscheinlich ein Gemisch aus (33a) und (33b) vorliegt.

Eine direkte reduktive Alkylierung von 8-Amino-chinolinen mit 1-Diäthylamino-pentan-4) gelingt nach Elderfield ^{41d, e, 42)}

nur mit äußerst schlechten Ausbeuten bei Bedingungen, bei denen hauptsächlich Kernhydrierung eintritt.

Nur die Methode von Shih o ¹⁵⁷⁾ wurde zur Herstellung der 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-chinoline (22) herangezogen. Die 6-Amino-chinoline (20) wurden mit einem geringen Überschuß an (32) oder (33a,b) und einer katalytischen Menge Ammoniumchlorid rasch auf 200° erhitzt und fünf Minuten bei 200° gehalten. Längeres Erhitzen führte zu sehr unreinen Produkten und schlechten Ausbeuten. Die so hergestellten Schiff'schen Basen (21) wurden nie isoliert, sondern sofort zu (22), reduziert, entweder katalytisch mit PtO_2/H_2 oder mit Natriumborhydrid in Diglyme (Diäthylenglykoldimethyläther), evtl. unter Zusatz von AlCl_3 ²²⁾, wobei vermutlich Diboran entsteht, mit dem die Reduktion von Schiff'schen Basen besonders glatt verlaufen soll ¹⁷⁹⁾.

Die Natriumborhydrid-Reduktion wurde nur in den Fällen angewandt, in denen (21) weitere hydrierbare Gruppen (Chlor, Styryl) enthielt, sonst wurde die katalytische Hydrierung vorgezogen, die bei einfacherer Aufarbeitung der Ansätze höhere Ausbeuten und sehr reine Produkte (22) lieferte. Bei einer Reduktion von (21) mit Natriumborhydrid in siedendem THF trat weitgehend Rückspaltung von (21) zu (20) ein (s. 7.32.).

Salzbildung

Es ist schwierig, aus mehrbasischen Verbindungen wie (22) gut kristallisierende Salze zu erhalten. Mit vielen Säuren erhält man nur hygroskopische Schmierer. Diesen Nachteil besitzt die Naphthalin-disulfonsäure-(1.5) nicht ¹⁴⁸⁾. Mit dieser Säure erhält man mit fast jedem beliebigen Amin feste Salze.

Alle Basen (22) wurden daher mit einer molaren Menge Naphthalin-1.5-disulfonsäure in die Naphthalin-1.5-disulfonate überführt,

sämtlich rote, lockere, z. T. hygroskopische Pulver, die in luftdicht verschlossenen Gefäßen jahrelang haltbar sind. Die Naphthalin-1.5-disulfonate der 1.2.3.4-Tetrahydro-chinoline (22/24) und (22/25) stellten dagegen anfangs fast farblose Pulver dar, die sich beim Aufbewahren leicht violett verfärbten.

5.8. 5.8-Dimethoxy-chinoline dargestellt durch Abwandlung der Methylgruppen in 2- und 4-Methyl-5.8-dimethoxy-chinolinen

Formelschema 5.2.

Tabellen 8.15 - 17.

Methylgruppen in 2- und 4-Stellung des Chinolins zeichnen sich durch eine hohe Reaktionsfähigkeit aus ⁴⁰⁾, die der von CH-aciden 1.3-Dicarbonyl-Verbindungen vergleichbar ist. Diese Reaktionsfähigkeit wurde bei der Synthese der folgenden Verbindungen ausgenützt.

5. 8. 1. 5. 8-Dimethoxy-chinolin-aldehyd-(2 bzw. 4) und Derivate

Auf die gleiche Weise wie bei der bereits bekannte 5. 8-Dimethoxy-chinolin-aldehyd-(2) (34/1) ⁸⁾ wurden auch 6-Nitro-5. 8-dimethoxy-chinolin-aldehyd-(2) (19/10), 6-Acetamino-5. 8-dimethoxy-chinolin-aldehyd-(2) (34/3) und 5. 8-Dimethoxy-chinolin-aldehyd-(4) (34/2) durch Oxydation der entsprechenden Methylchinoline (19/1), (18/2) und (17/4) mit Selendioxid ¹²⁸⁾ in Dioxan hergestellt. Diese Oxydation lieferte nur dann brauchbare Ausbeuten an Aldehyden, wenn peroxidfreies Dioxan und unter Zusatz von Salpetersäure frisch sublimiertes Selendioxid ⁷²⁾ verwendet wurde. Bei Verwendung von lange gelagertem, jedoch analysenreinem Selendioxid wurden hauptsächlich tiefrote Schmierer erhalten, die nicht weiter untersucht wurden. Nach Untersuchungen von Kaplan ⁸¹⁾ entstehen dabei wahrscheinlich Benzoin-artige Kondensationsprodukte.

Die Aldehyde (34/1) und (34/2) ließen sich mit Natriumborhydrid ¹⁴⁵⁾ glatt zu 2- bzw. 4-Hydroxymethyl-5. 8-dimethoxy-chinolin (35/1) bzw. (35/2) reduzieren. (35/1) und (35/2) wurden durch Behandeln mit Acetanhydrid/Pyridin acetyliert zu 2- bzw. 4-Acetoxy-methyl-5. 8-dimethoxy-chinolin (36/1) bzw. (36/2).

Für eine Variation der Alkylsubstituenten in 2- und 4-Stellung des 5. 8-Dimethoxy-chinolins schien die Umsetzung der Aldehyde (34/1) und (34/2) mit Grignard-Reagentien ⁸⁶⁾ brauchbar zu sein. Diese Reaktionen lieferten jedoch sehr unbefriedigende Ergebnisse. Bei der Umsetzung von (34/1) mit Methylmagnesiumjodid, Äthyl- und Isopropylmagnesiumbromid unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen konnte in keinem Fall ein reines, kristallines Carbinol (37) gefaßt werden. Nach DC war stets eine ganze Serie von Produkten entstanden. Beim Behandeln der rohen Carbinole (37) mit Acetanhydrid/Pyridin konnten in geringer Ausbeute die Acetate (38/1) und (38/2) erhalten werden.

Sehr glatt verlief dagegen die Herstellung der Nitrile (40) und (19/11) durch Kochen der aus (34/1) und (19/10) hergestellten Oxime (39/1) und (39/2) in Acetanhydrid (vergl. dazu die Herstellung von 6.7-Dimethoxy-2-cyan-chinolin ¹⁷⁾).

5.8.2. 5.8-Dimethoxy-2-styryl-chinoline (41) (Tab. 8.16.)

Die 5.8-Dimethoxy-2-styryl-chinoline (41) wurden auf bekannte Weise hergestellt durch Erhitzen der Chinaldine (17/2), (18/2) und (19/1) mit den Benzaldehyden (42/1-3) und einer katalytischen Menge Zinkchlorid auf 150-200° ²⁸⁾ oder durch längeres Kochen der Chinaldine und der Benzaldehyde in Acetanhydrid ¹³⁶⁾. Aus 5.8-Dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin (17/6) und Benzaldehyd wurde 5.8-Dimethoxy-2.4-distyryl-chinolin (41/2) erhalten.

5.8.3. 5.8-Dimethoxy-chinolin-carbonsäuren-(2), Derivate und Decarboxylierung (Tabelle 8.17.)

Die 5.8-Dimethoxy-chinolin-carbonsäuren-(2) (43/1) und (19/12) wurden hergestellt durch Oxydation der Aldehyde (34/1) und (19/10) mit Silberoxid ^{67e)}, (43/1) auch durch Oxydation von 5.8-Dimethoxy-2-styryl-chinolin (41/1) mit Kaliumpermanganat in Acetonlösung ²⁸⁾. (43/1) wurde ferner in hoher Ausbeute und Reinheit durch katalytische Hydrierung von 4-Chlor-5.8-dimethoxy-2-äthoxycarbonyl-chinolin (14/9) in wässrig-alkoholischer Natronlauge erhalten (vergl. 5.4.).

Die 6-Acetamino-chinolin-carbonsäuren-(2) (12/14) und (12/15) wurden durch Verseifen der entsprechenden Ester (12/12) und (12/13) mit kalter, verdünnter Natronlauge in fast quantitativer Ausbeute erhalten. Eine Verseifung der Acetamino-gruppe wurde dabei nicht beobachtet.

Die Decarboxylierung von 5.8-Dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (43/1) gelang durch trockenes Erhitzen auf 150-200° mit nahezu quantitativer Ausbeute. (43/2) und die 6-Acetamino-4-hydroxy-chinolin-carbonsäuren-(2) (12/14) und (12/15) wurden durch Eintragen in siedendes Diphyl¹³¹⁾ decarboxyliert. Decarboxylierungsversuche von 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (19/12) führten nach DC zu einer Vielzahl von Produkten, die nicht weiter untersucht wurden (vergl. dazu⁹⁾).

Aus den Chinolin-carbonsäuren-(2) (19/12) und (43/1) wurden mit Diazomethan die Methylester (19/13) und (44/1) hergestellt, aus (43/1) mit Äthanol und Schwefelsäure der Äthylester (44/2).

(44/2) ließ sich analog einer Vorschrift von Campbell²⁸⁾ mit Essigsäure-äthylester glatt zu 3-Oxo-3-[5.8-dimethoxy-chinoly-(2)]-propionsäure-äthylester (45) kondensieren. Aus (45) wurde durch Behandeln mit verdünnter Natronlauge 5.8-Dimethoxy-2-acetylchinolin (46) hergestellt.

5. 9. 5.8-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-chinoline ^{+) (Tab. 8.18.)}

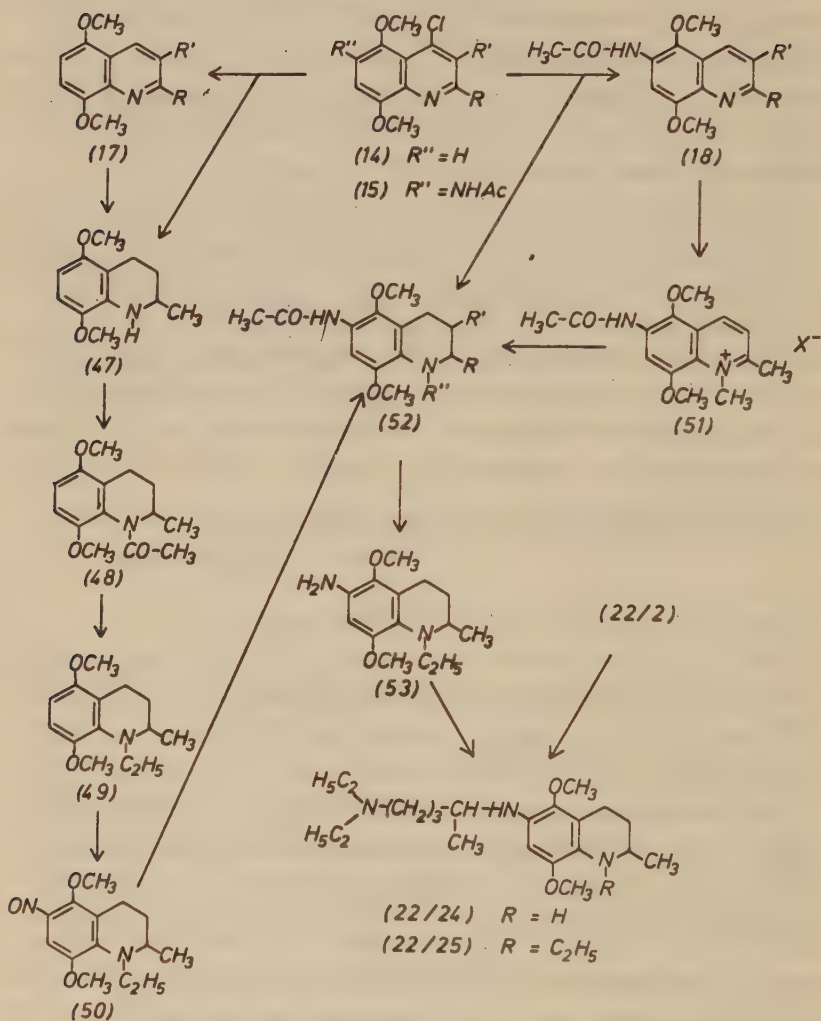
Formelschema 5.3.

Die katalytische Hydrierung von Chinolinen zu den entsprechenden 1.2.3.4-Tetrahydro-chinolinen verläuft äußerst leicht^{10, 40, 160)}, wie es die unerwünschten Nebenprodukte (47) und (52) bei der katalytischen Enthalogenisierung von (14) und (15) zeigen (vergl. 5.4.).

Die Herstellung von 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-

+) Über diesen Teil (5.9.) wurde bereits in einem Vortrag berichtet¹¹⁸⁾.

Formelschema 5.3.



5.8-dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-chinolin (22/24) gelang glatt durch Hydrierung von (22/2) mit Raney-Nickel in methanolischer Lösung.

Für die Herstellung von 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-1-äthyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinolin (22/25) kam eine Alkylierung von (22/24) nicht in Frage, da bei einer solchen Reaktion kein einheitliches Reaktionsprodukt zu erwarten war. Als Syntheseweg war zunächst geplant, 6-Acetamino-5.8-dimethoxy-chinaldin (18/2) zu quaternisieren zu (51) und diese quartäre Base dann zu (52) zu hydrieren.

Merkwürdigerweise lassen sich (17) und (18) nur äußerst schwer quaternisieren. (17/2) und (18/2) wurden durch tagelanges Kochen mit Methyljodid in Acetonitril nicht verändert. Eine Quaternisierung von (18/2) gelang dagegen mit Dimethylsulfat in Nitrobenzol durch sehr langes Erhitzen auf 110°. Ein kristallines Chinoliniumsalz konnte jedoch nicht gefaßt werden. Ein wässriger Extrakt des Reaktionsgemisches wurde katalytisch hydriert, aus dem Hydrieransatz konnte in geringer Ausbeute 6-Acetamino-5.8-dimethoxy-1-methyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinaldin (52/3) isoliert werden.

Zur Herstellung von (22/25) wurde daher ein anderer Weg eingeschlagen. 5.8-Dimethoxy-chinaldin (17/2) wurde mit Raney-Nickel zum 5.8-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-chinaldin (47/1) hydriert. (47/1) wurde zu (48) acetyliert. (48) wurde mit Lithium-Aluminiumhydrid ⁶⁷ⁱ⁾ zum 5.8-Dimethoxy-1-äthyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinaldin (49) reduziert. Bei dieser Reduktion trat zu einem erheblichen Teil Rückspaltung von (48) zu (47/1) ein. (49) wurde zu (50) nitrosiert. (50) ließ sich nicht rein erhalten (über schlechte Erfahrungen bei der Nitrosierung von N-Alkyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinolin berichten auch B e n t et al. ¹²⁾), es wurde deshalb sofort katalytisch hydriert. Aus dem Hydrieransatz, der nach DC eine

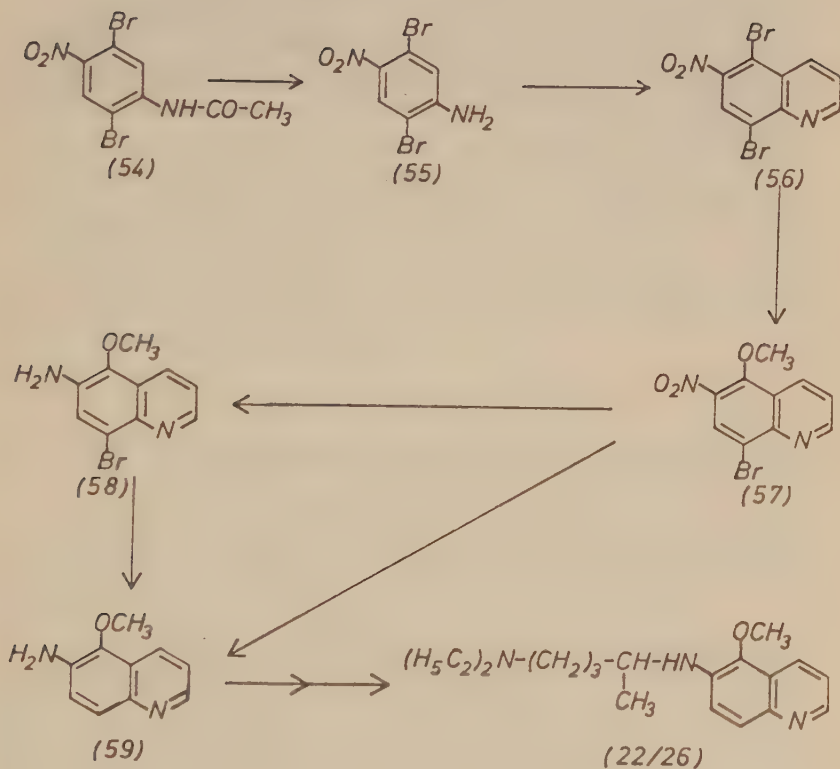
Vielzahl von Produkten enthielt, konnte nach Behandeln mit Acetanhydrid 6-Acetamino-5.8-dimethoxy-1-äthyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinaldin (52/4) in mäßiger Ausbeute isoliert werden. Aus (52/4) wurde durch saure Hydrolyse 6-Amino-5.8-dimethoxy-1-äthyl-1.2.3.4-tetrahydro-chinaldin (53) hergestellt, ein sehr unbeständiges Öl, das sofort nach 7.29. zu (22/25) weiterverarbeitet wurde.

5.10. 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-
chinolin (22/26)

Formelschema 5.4.

(22/26) wurde auf die schon beschriebene Weise (s. 5.7. und 7.29.) aus 6-Amino-5-methoxy-chinolin (59) hergestellt. (59) wurde auf dem im Formelschema 5.4. angegebenen Weg hergestellt. 2.5-Dibrom-4-nitro-anilin (55)⁷⁷⁾ wurde analog der Herstellung von 2.5-Dichlor-4-nitro-anilin¹⁷⁴⁾ durch Nitrieren von 2.5-Dibrom-acetanilid¹⁷³⁾ und Verseifen des dabei entstandenen 2.5-Dibrom-4-nitro-acetanilids (54) mit verdünnter, wässriger Natronlauge in hoher Ausbeute hergestellt. (55) wurde nach S k r a u p¹⁰⁶⁾ mit Glycerin, Schwefelsäure und Arsensäure in glatter Reaktion zum 5.8-Dibrom-6-nitro-chinolin (56) umgesetzt. Das Brom in 5-Stellung von (56) ist durch die benachbarte Nitrogruppe sehr reaktionsfähig^{67b)}. Es ließ sich durch Kochen in Natriummethylat-Lösung glatt durch die Methoxygruppe ersetzen (57). Es gelang nicht, in (57) die Nitrogruppe selektiv zu reduzieren. Bei allen Reduktionsversuchen wurde stets ein Gemisch von 8-Brom-6-amino-5-methoxy-chinolin (58) und 6-Amino-5-methoxy-chinolin (59) erhalten, aus dem sich das viel schwerer lösliche (58) jedoch sehr rein abtrennen ließ. (59) wurde

Formelschema 5.4.



aus (57) hergestellt ohne (58) zu isolieren. Mit Hydrazin/Raney-Nickel ⁵²⁾ wurde die Nitrogruppe reduziert, dabei trat bereits zu einem erheblichen Teil Brom-Abspaltung in 8- ein. Nach Zusatz von Kaliumhydroxyd und frischem Raney-Nickel wurde die Bromabspaltung durch katalytische Hydrierung ⁸⁰⁾ vervollständigt. Eine solche Reduktion in zwei Stufen ist vorteilhaft, da die katalytische Enthalo-
gierung im alkalischen Milieu besonders glatt verläuft ⁸⁰⁾, während die Reduktion von Nitrogruppen im Alkalischen Milieu Anlaß zu Nebenreaktionen gibt ¹⁵³⁾.

6. Untersuchungen der Basizität der hergestellten Chinoline
in verschiedenen Lösungsmitteln

Für die Untersuchung von Zusammenhängen zwischen der Basizität des Chinolinringes und der biologischen Aktivität der basisch alkylierten 6-Amino-chinoline, ist die Kenntnis der pK_s -Werte in Wasser erforderlich. Die Löslichkeit der meisten in den Tabellen 8.4. - 18. beschriebenen Verbindungen ist in Wasser äußerst gering, so daß eine pK_s -Bestimmung in Wasser nur in wenigen Fällen möglich ist. In einigen Fällen wurden die pK_s -(H_2O)-Werte aus den Titrations-ergebnissen in Methanol-Wasser-Mischungen extrapoliert, in anderen Fällen wurde aus der Basizität in nichtwässrigen Lösungsmitteln auf die Basizität in Wasser geschlossen.

6.1. pK_s -Bestimmungen in Wasser und Wasser-Methanol-Gemischen

Bei einer Reihe von 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinolinen (20) ist die Löslichkeit in Wasser genügend hoch, so daß eine Bestimmung der pK_s -Werte in Wasser möglich ist.

Von einigen in Wasser unlöslichen 5,8-Dimethoxy-chinolinen (17) wurden die pK_s -Werte analog einer Methode von Irvin⁷⁴⁾ in Methanol-Wasser bestimmt. Aus den in Methanol-Wasser-Gemischen verschiedener Zusammensetzung erhaltenen pK_s -Werten wurden durch graphische Extrapolation die pK_s -Werte in Wasser ermittelt. Abbildung 6.1. zeigt das Ergebnis einiger solcher Bestimmungen. Die einzelnen Meßpunkte liegen recht gut auf einer Geraden. Diese Methode der pK_s -Bestimmung liefert recht brauchbare Ergebnisse, wenn die untersuchten Substanzen noch in 10-20 proz. Methanol löslich sind^{4, 62)}.

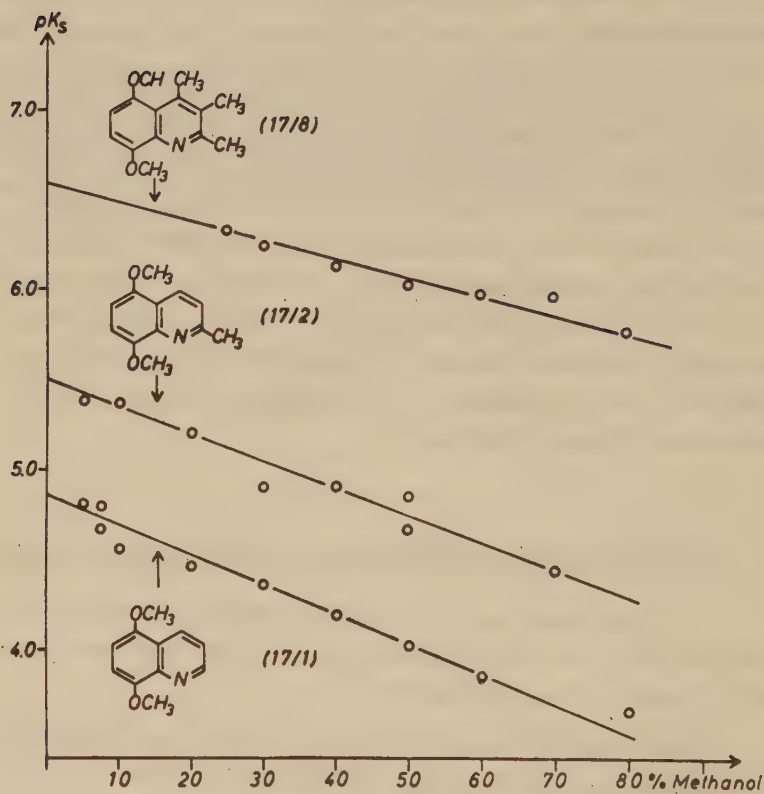


Abbildung 6.1.

pK_s - Bestimmungen in Methanol/Wasser - Gemischen

Tabelle 6.1.

pK_s -Werte einiger 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-chinoline (22) und der entsprechenden 6-Amino-chinoline (20).

Nr. 22/	5.8-Dimethoxy- chinolin Substituenten	6-(4-Diäthylamino- 1-methyl-butylamino)-		6-Amino-	
		pK_s a)		pK_s b)	Nr. 20/
		1.	2.		
2	2-Methyl	10.2	5.6	5.6	2
8	2-Äthyl	10.2	5.6	5.6	8
11	2-Styryl	10.2	5.1		
12	2-Phenäthyl	10.2	5.5		
24	2-Methyl- 1.2.3.4-tetra- hydro	10.2	6.3		

a) bestimmt in Wasser/Methanol, b) bestimmt in Wasser.

In Tabelle 6.1. sind die in Methanol/Wasser bestimmten pK_s -Werte von fünf 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-chinolen (22) angegeben und daneben die in Wasser bestimmten pK_s -Werte der entsprechenden 6-Amino-chinoline (20). In den zwei Fällen stimmen die pK_s -Werte von (20) genau überein mit den 2. pK_s -Werten von (22). Es wurde angenommen, daß diese Übereinstimmung allgemein zutreffen wird. Es wurde daher darauf verzichtet, von weiteren Vertretern von (22) die pK_s -Werte zu bestimmen, da diese vielfach schwer zugänglichen Substanzen meist nur in geringen Mengen erhalten worden waren. Die in Tabelle 4.1. angegebenen 2. pK_s -Werte von (22) sind daher (mit Ausnahme der 5 Substanzen (22) in Tabelle 6.1.) die pK_s -Werte der entsprechenden 6-Amino-5.8-dimethoxy-chinoline (20).

6.2. Untersuchung der Basizität in nicht wässrigen Lösungsmitteln

6.2.1. In den letzten Jahren hat die Titration schwacher Basen in nicht-wässrigen Lösungsmitteln ^{63, 68)} eine weite Verbreitung gefunden. Meistverwendetes Lösungsmittel ist Eisessig, in dem sich auch sehr schwache Basen gut titrieren lassen. Wegen des stark nivellierenden Effektes auf die Basizität ist Eisessig für pK-Bestimmungen jedoch ungeeignet.

Sehr gut für solche Bestimmungen eignen sich dagegen aprotische Lösungsmittel wie Ketone ⁶⁸⁾, Nitrobenzol ⁶⁸⁾, Nitromethan ^{165b)}, Acetonitril ⁵¹⁾ und die Sulfolane ¹¹⁴⁾, sowie für sehr schwache, nicht acetylierbare Basen Acetanhydrid ^{165a)}.

Von diesen Lösungsmitteln ist Acetonitril am besten untersucht. V.a. K o l t h o f f und Mitarbeiter ⁹⁴⁾ haben das Verhalten von Basen, Säuren ^{94a, d, e)} und Salzen ^{94b, c, f, g)} in Acetonitril studiert.

Eigene Untersuchungen ¹¹⁷⁾ über die Titration basischer Arzneistoffe in Acetonitril, Nitromethan und Acetanhydrid haben eine gleich gute Brauchbarkeit von Acetonitril und Nitromethan ergeben, nur bei der Untersuchung sehr schwacher Basen, wie der Amide, war Nitromethan dem Acetonitril überlegen. Da Acetonitril aber viel billiger ist und sich leichter reinigen läßt, wurden die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen in Acetonitril durchgeführt.

6.2.2. Als Maß für die Stärke einer Base in nichtwässrigen Lösungsmitteln wird das aus der Titrationskurve abgelesene Potential bei 50 % Neutralisation angegeben (abgekürzt HNP = Halb-Neutralisations-Potential) ^{68, 165)}. Für solche Messungen müssen die Elek-

troden geeicht werden. Dies kann wie in Wasser mit Pufferlösungen^{94d)} geschehen. Einfacher ist es, bei jeder Titrationsserie eine Standardverbindung zu titrieren und deren HNP als Bezugspunkt zu wählen. Streuli^{165b)} hat für Titrationsen in Nitromethan N,N'-Diphenylguanidin als Standard gewählt. Für die hier beschriebenen Messungen wurde 4-Dimethylamino-2.3-dimethyl-1-phenyl-pyrazolon-(5) (Pyramidon^R, pK_s 5.15) als Bezugssubstanz gewählt, das gegenüber N,N'-Diphenyl-guanidin den Vorteil hat, auch in Acetanhydrid titrierbar zu sein, und dessen Basizität in der gleichen Größenordnung liegt wie diejenige der untersuchten Chinoline. Sein HNP wurde willkürlich auf 500 mv festgesetzt; alle HNP-Werte in dieser Arbeit beziehen sich auf diesen Wert (Näheres s. 6.5.4.).

6.2.3. Äquivalentgewichtsbestimmungen: Die in den Tabellen 8.2. - 18. angegebenen Äquivalentgewichte wurden, sofern nichts anderes angegeben ist, durch Titration in Eisessig mit 0.1 n $HClO_4$ bestimmt. Bei mehrbasischen Verbindungen, wie (20) und (22) ist es von Vorteil, die Titration in mehreren Lösungsmitteln auszuführen, da kein Lösungsmittel gefunden wurde, in dem für (22) Titrationskurven mit drei Potentialsprüngen erhalten werden. Abbildung 6.2. zeigt, daß bei der Titration in drei verschiedenen Lösungsmitteln trotzdem der Nachweis aller drei N-Atome in (22/2) möglich ist. In Eisessig zeigt die Titrationskurve a einen gut auswertbaren Potentialsprung bei einem Verbrauch von zwei Äquivalenten Säure und einen angedeuteten Potentialsprung bei drei Äquivalenten Säure. In Acetanhydrid zeigt die Titrationskurve b zwei auswertbare Potentialsprünge bei einem Verbrauch von zwei und drei Äquivalenten Säure. In diesen beiden Lösungsmitteln wird zwischen dem Stickstoff der aliphatischen Diäthylamino-gruppe und dem Chinolinringstickstoff nicht differenziert, das zeigt sehr gut den stark nivellierenden Effekt auf die Basizität dieser beiden

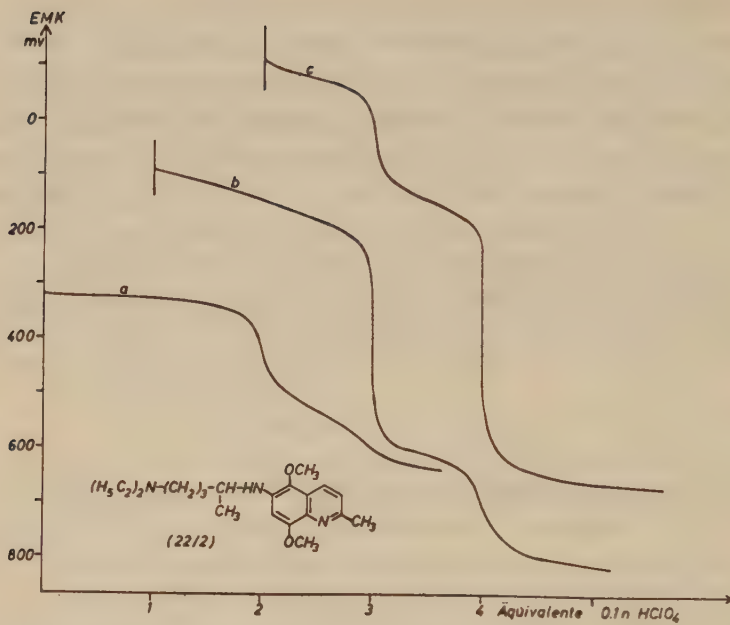


Abbildung 6.2.

Titrationen von (22/2) : a in Eisessig, b in Acetanhydrid
c in Acetonitril

Lösungsmittel. Der sehr schwach basische Stickstoff der 6-Amino-gruppe wird dagegen getrennt erfaßt. In Acetanhydrid ist dieser Umschlag nur quantitativ verwertbar, wenn sehr schnell titriert wird, da sonst Acetylierung eintritt. Diese Acetylierung verläuft, wahrscheinlich auf Grund sterischer Hinderung, bei Zimmertemp. relativ langsam.

Die Titrationskurve **c** in Acetonitril zeigt zwei Potential-sprünge bei einem Säureverbrauch von ein und zwei Äquivalenten, hier wird zwischen dem Chinolinringstickstoff und der Diäthylamino-gruppe differenziert, die 6-Amino-gruppe wird jedoch bei der Titration nicht erfaßt.

6.3. Zusammenhänge zwischen der Basizität in Wasser (pK_s) und in Acetonitril (HNP)

Ähnliche Verbindungen, die sich z. B. nur durch Alkylsubstituenten unterscheiden, zeigen in nichtwässrigen Lösungsmitteln ähnliche Unterschiede der Basizität wie in Wasser^{68, 165b}). In Tabelle 6.2. sind pK_s - und HNP-Werte für eine Reihe von 5.8-Dimethoxy-chinolinen (17) und 6-Amino-5.8-dimethoxy-chinolinen (20) angegeben. Die graphische Darstellung der Werte aus Tabelle 6.2. in Abbildung 6.3. zeigt, daß bei den untersuchten Substanzen (17) und (20) die Basizität in Wasser und Acetonitril parallel läuft. Der Zusammenhang zwischen pK_s und HNP ist gegeben durch die Steigung der durch die Meßpunkte gelegten Geraden, sie beträgt in beiden Fällen $-75 \text{ mv}/pK_s$. Dieser Wert stimmt sehr gut überein mit dem von Streuli^{165b}) ermittelten Wert für Nitromethan (78 mv).

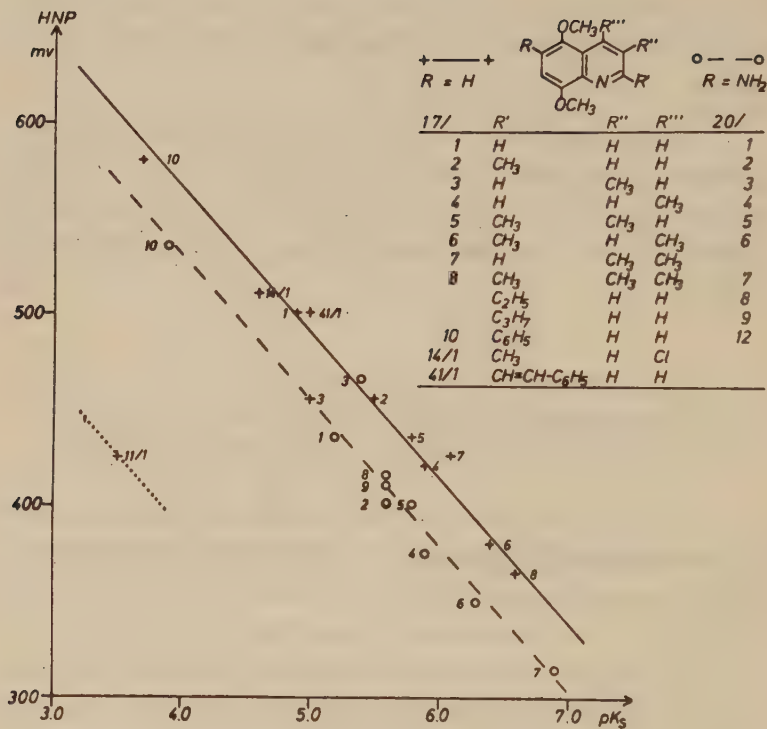


Tabelle 6.2.

pK_s - und HNP-Werte von 5,8-Dimethoxy-chinolinen (17) und 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinolinen (20).

Nr. 17/ a)	5,8-Dimethoxy- chinolin Substituenten	6-H		6-NH ₂		Nr. 20/ d)
		pK_s b)	HNP	pK_s c)	HNP	
1		4.9	500	5.2	435	1
2	2-Methyl	5.5	455	5.6	400	2
3	3-Methyl	5.0	480	5.4	465	3
4	4-Methyl	5.9	420	5.9	375	4
5	2,3-Dimethyl	5.8	435	5.8	400	5
6	2,4-Dimethyl	6.4	380	6.3	350	6
7	3,4-Dimethyl	6.1	425			
8	2,3,4-Trimethyl	6.6	365	6.9 b)	315	7
	2-Äthyl			5.6	410	8
	2-Propyl			5.6	415	9
10	2-Phenyl	3.7	580	3.9 b)	535	12
14/1 e)	4-Chlor-2-methyl	4.6	510		470	26
41/1 f)	2-Styryl	5.0	500		490	14

a) s. Tab. 8.10. b) bestimmt in Methanol/Wasser

c) bestimmt in Wasser d) s. Tab. 8.13. e) s. Tab. 8.7.

f) s. Tab. 8.16.

Auf Grund dieser guten Parallelität zwischen pK_s und HNP lassen sich die pK_s -Werte der übrigen Chinoline (17) und (20) graphisch aus den HNP-Werten ermitteln.

Aus Abbildung 6.3. geht ferner hervor, daß die 6-Amino-5,8-dimethoxy-chinoline (20) im Vergleich zu den 5,8-Dimethoxy-

chinolinen (17) in Acetonitril sämtlich stärker basisch sind als in Wasser. Noch viel ausgeprägter ist dieser Unterschied bei den 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolinen (11), für welche die gepunktete Linie in Abbildung 6.3. zutreffen würde.

Tabelle 6.3.

Einfluß von 4-Substitution auf pK_s und HNP von 5.8-Dimethoxy-chinaldin⁸ (17/2)

Nr.		pK_s	HNP in CH_3CN
17/2	5.8-Dimethoxy-chinaldin	5.5 a)	455
14/1	4-Chlor "	4.6 a)	510
11/1	4-Hydroxy "	3.4 b)	425

a) bestimmt in Wasser/Methanol, b) bestimmt in Wasser

Tabelle 6.3. gibt die unterschiedliche Basizität des 4-Hydroxy-chinolins (11/1) in Wasser und Acetonitril im Vergleich zum 4-Chlor-chinolin (14/1) und dem in 4-Stellung unsubstituierten Chinolin (17/2) wieder. Die hohe Basizität in Acetonitril aller untersuchten 4-Hydroxy-chinoline (11) und (12) (s. Tabellen 8.4. und 8.5.) läßt vermuten, daß in diesem Lösungsmittel das Gleichgewicht zwischen 4-Hydroxy-chinolin (11) und dem 4(1H)-Chinolone (11a) mehr auf der Seite der 4-Hydroxy-Form (11) liegt (s. 5.3.).

6.4. Strukturbeweise in der Chinolinreihe auf Grund der Basizität

6.4.1. Bei der Reaktion von β -Ketoestern mit aromatischen Aminen können 2- und 4-Hydroxy-chinoline entstehen ¹⁶²⁾ (s. 5.3.). Auf Grund der Basizität der Reaktionsprodukte läßt sich die Stellung der OH-Gruppe eindeutig festlegen.

Tabelle 6.4.

Einfluß von OH- und Cl-Substituenten in 2- und 4-Stellung auf die HNP-Werte von 5.8-Dimethoxy-chinolin (17).

5.8-Dimethoxy-chinolin Substituenten	HNP in Acetonitril		
	4-OH ^{a)}	4-Cl ^{c)}	4-H ^{e)}
2-Methyl	425	510	455
2.3-Dimethyl	385	500	435
2-Phenyl	485	655	580
	2-OH ^{b)}	2-Cl ^{d)}	2-H ^{e)}
4-Methyl	775	775	420
3.4-Dimethyl	825	755	425

a) s. Tabelle 8.4. b) s. Tabelle 8.6. c) s. Tabelle 8.7.

d) s. Tabelle 8.9. e) s. Tabelle 8.10.

In Tabelle 6.4. sind die HNP-Werte (in Acetonitril) zweier 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinoline (11) und daraus hergestellter 4-Chlor-5.8-dimethoxy-chinoline (14) den HNP-Werten zweier isomerer 2-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinoline (13) und der entsprechenden 2-Chlor-5.8-dimethoxy-chinoline (16) gegenübergestellt. Der

Unterschied der HNP-Werte der isomeren 2- und 4-Hydroxy-chinoline beträgt hier 350 bzw. 440 mv. Auch bei den entsprechenden 2- bzw. 4-Chlor-chinolinen kann man einen charakteristischen Unterschied feststellen.

In Wasser sind die Unterschiede zwischen 2- und 4-Hydroxy-chinolin nicht so stark ausgeprägt (pK_s -0.31 bzw. 2.27^{3,4)}).

Auf Grund seines HNP-Wertes ist das aus Benzoyl-essigester und 2.5-Dimethoxy-anilin erhaltene Reaktionsprodukt (s. 7.11.) eindeutig ein 4-Hydroxy-chinolin (11/5).

6.4.2. Beim Nitrieren von 5.8-Dimethoxy-chinolin (s. 5.5.) kann die Nitrogruppe in 6- oder 7-Stellung eintreten, wobei die 6-Stellung auf Grund der höheren Elektronegativität¹⁵⁸⁾ bevorzugt sein sollte.

Daß die Nitrierung in 6- erfolgte, konnte in einigen Fällen durch Vergleich der Nitrierungsprodukte mit auf anderem Wege hergestellten 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinolin gezeigt werden. In der Mehrheit der Fälle war ein solcher Beweis jedoch nicht möglich. In diesen Fällen läßt sich auf Grund der Basizität zeigen, daß auch hier die Nitrierung in 6-Stellung erfolgte.

Tabelle 6.5.

HNP-Werte von Nitro-chinolinen und den entsprechenden Amino-chinolinen

5.8-Dimethoxy- chinolin Substituenten	HNP (mv) in Acetonitril		Δ HNP $\text{NO}_2\text{-NH}_2$ (mv)
	6- NO_2 ^{a)}	6- NH_2 ^{b)}	
	655	435	220
2-Methyl	610	400	210
4-Methyl	580	375	205
2.4-Dimethyl	540	350	190
2.3.4-Trimethyl	515	315	200
2.3-Tetramethylen	590	375	215
2-Styryl	675	490	185
2-Phenyl	740	535	205
2-Acetoxymethyl	765	540	225
4-Acetoxymethyl	645	435	210
2-Methoxycarbonyl	905	675	230
	7- NO_2 ^{c)}	7- NH_2 ^{c)}	
	700	360	340
2-Methyl	655	335	320
	8- NO_2	8- NH_2	
Chinaldin	665	555	110
	5- NO_2	5- NH_2	
Chinolin	690	450	240

a) s. Tab. 8.12. b) s. Tab. 8.13. c) Dissertation Barnickel ¹¹⁾.

In Tabelle 6. 5. sind die HNP-Werte einiger 6-Nitro-5. 8-dimethoxy-chinoline (19) und der daraus durch Reduktion hergestellten 6-Amino-5. 8-dimethoxy-chinoline (20) angegeben. Die Differenz (Δ HNP) der HNP-Werte von 6-Nitro und den entsprechenden 6-Amino-chinolinen liegt in allen Fällen, unabhängig von den sonstigen Substituenten, um 200 mv.

Bei zwei untersuchten 7-Nitro- und den entsprechenden 7-Amino-5. 8-dimethoxy-chinolin¹¹⁾ beträgt diese Differenz (Δ HNP) dagegen über 300 mv.

Auf Grund dieses Unterschiedes ist sichergestellt, daß die bei der Nitrierung von 5. 8-Dimethoxy-chinolinen isolierten Nitro-chinoline die Nitrogruppe in 6-Stellung tragen.

Zum Vergleich sind in Tabelle 6. 5. auch noch die HNP-Werte von 8-Nitro- bzw. 8-Amino-chinaldin angegeben (Δ HNP 110 mv) und die von 5-Nitro- bzw. 5-Amino-chinolin (Δ HNP 240 mv).

6. 5. Praktische Durchführung der pK - und HNP-Bestimmungen

6. 5. 1. Titriergerät: Alle Bestimmungen wurden durchgeführt mit einem Titriergerät der Firma Radiometer, Kopenhagen, bestehend aus Titrigraph SBR 2c, Titrator TTT 1c, Autobürette ABU 1c, Abschirmsatz D 454 und einem selbstgebauten Faraday-Käfig für das Titriergefäß. Als Elektroden wurden verwendet die Radiometer-Glaselektrode G 202 C Al und die Radiometer-Kalomelektrode K 401. Zwischen den Titrationen wurden die Elektroden in Wasser aufbewahrt.

6.5.2. Lösungsmittel und Reagentien: Für pK-Bestimmungen wurde frisch ausgekochtes, destilliertes Wasser und frisch destilliertes Methanol verwendet. Acetonitril wurde mit P_2O_5 (20 g/Liter) versetzt, nach zweitägigem Stehen wurde die milchige Suspension über eine 40 cm Vigreux-Kolonnen destilliert. (Weitere Reinigungsmethoden s. bei Coetzee³⁴). Dioxan wurde über eine 1 m Kolonne (gefüllt mit 5 mm ϕ Glasringen) destilliert, die bei $K_{p760} 101^\circ$ übergehende Fraktion wurde über Na-Draht aufbewahrt. Eisessig und Acetanhydrid waren Handelspräparate, sie wurden nicht weiter gereinigt. Als Maßlösung für die Titration in Wasser oder Methanol/Wasser wurde 0.1 n HCl verwendet, für Titrations in nichtwässrigen Lösungsmitteln 0.05 n oder 0.1 n $HClO_4$ in Dioxan⁶⁸ (4 bzw. 8 ml $HClO_4$ 70 % in 1 Liter Dioxan). Die Titereinstellung dieser Lösung erfolgte täglich gegen Kaliumhydrogenphthalat p.a. in Eisessig. Zur Eichung der Glaselektrode für pK-Bestimmungen wurden folgende Puffergemische, hergestellt nach Küster-Thiel⁹⁶, verwendet: HCl/Glycin (pH 1.5 - 3.5), prim./sek. Phosphat (pH 5-8), NaOH/Glycin (pH 9-12).

6.5.3. pK-Bestimmungen: 0.05 mMol (10-20 mg) der zu untersuchenden Substanz wurden in 20 ml Wasser evtl. unter Erhitzen gelöst und nach dem Abkühlen auf 20° mit 0.1 n HCl titriert. Der aus der Titrationskurve bei 50 % Neutralisation ermittelte pH-Wert wurde ohne weitere Korrekturen⁴) als pK_s -Wert notiert.

Von nicht wasserlöslichen Substanzen wurde je 0.05 mMol in 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16 ml Methanol gelöst, diese Lösungen wurden mit Wasser auf 20 ml aufgefüllt (5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 % Methanol). Diejenigen Lösungen, die beim Wasserzusatz klar blieben, wurden mit 0.1 n HCl titriert. Aus den bei 50 % Neutralisation aus den Titrationskurven entnommenen pH-Werten wurde durch

graphische Extrapolation (s. Abbildung 6.1.) der pK_s -Wert in Wasser ermittelt.

6.5.4. HNP-Bestimmungen in Acetonitril: 0.05 mMol der zu untersuchenden Substanz wurden in 20 ml Acetonitril gelöst und mit 0.1 n $HClO_4$ in Dioxan titriert. Von dem aus der Titrationskurve bei 50 % Neutralisation ermittelten Potential + 500 mv wurde das bei 50 % Neutralisation ermittelte Potential einer am gleichen Tag in Acetonitril titrierten Probe Pyramidon^R abgezogen. Das Ergebnis, aufgerundet auf 5 mv, sind die in den Tabellen 8.4. - 18. angegebenen HNP-Werte. Beispiel: Aus der Titrationskurve ermitteltes Potential bei 50 % Neutralisation für (17/2) = 178 mv, für Pyramidon = 224 mv, HNP-(17/2) = 178 + 500 - 224 = 454 mv, aufgerundet 455 mv.

Die so ermittelten HNP-Werte sind auch nach Monaten auf + 10 mv reproduzierbar unter der Voraussetzung, daß einwandfreie Elektroden verwendet werden. Glaselektroden haben bei Verwendung in nichtwässrigen Lösungsmitteln eine viel geringere Lebensdauer als in Wasser. Alle HNP-Bestimmungen wurden daher mit neuen Glaselektroden, die vor Gebrauch 2 Wochen gewässert wurden, durchgeführt. Nach eigenen Erfahrungen sind neue Glaselektroden bei fast täglicher Benutzung etwa drei Monate für HNP-Messungen brauchbar.

Nach der angegebenen Methode wurden die folgenden HNP-Werte in mv für folgende bekannte Verbindungen in Acetonitril gefunden: Diäthylamin 125; Triäthylamin 150; Resochin 175, 305; Primaquine 180, 625; N.N'-Diphenyl-guanidin 185; Chinin 235, 575; Pyridin 500; Harnstoff 740.

7. Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Elementaranalysen wurden bei A. Bernhardt, Mülheim (Ruhr), ausgeführt.

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert, zu ihrer Bestimmung diente ein Kupferblock nach Lindström.

Die Eigenschaften von häufig unter ihrem Trivialnamen genannten Reagentien waren die folgenden:

Aluminiumoxid: Neutrales Aluminiumoxid nach Brockmann Aktivitätsstufe I der Fa. Woelm ; Äthanol: Äthanol 96 % mit 1 % Petroläther vergällt; Diglyme: Diäthylenglykoldimethyläther; Dioxan: es wurde nur über Na-Draht aufbewahrtes Dioxan verwendet; Diphyl: bei 255° siedendes Azeotrop aus 73 Teilen Diphenyläther und 27 Teilen Diphenyl; Ligroin: bei 90-100° siedendes Gemisch gesättigter Paraffinkohlenwasserstoffe; Kuhn-Katalysator: $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ mit 5 % Pd-Gehalt, bezogen von der Fa. Degussa ; Raney-Nickel: Raney-Nickel gebrauchsfertig unter Wasser, bezogen von den Farbenfabriken Bayer A.G.

Unter Vakuum (i. V.) ist das mit der Wasserstrahlpumpe erreichbare Vakuum zu verstehen.

Gaschromatographische Reinheitsprüfungen (GC) wurden ausgeführt an einem F & M Doppelsäulen Gaschromatograph Modell 760 mit Wärmeleitfähigkeitsdetektor und den Silicongummisäulen LP 118 Sill. Gum Rubb. Methyl Ge Se 30. Flüssige Proben wurden in Mengen von 1 - 5 μl unverdünnt eingespritzt, bei Zimmertemp. feste Proben als 1- 10 proz. Lösungen in Benzol oder Aceton.

Weitere allgemeine Angaben s. unter 8.

7.1. 4-Methoxy-2-methyl-acetessigester (4/8)

Eine Lösung von 108 g (0.3 Mol) Triphenylphosphin-(1-äthoxycarbonyl-äthylid) (24) ¹⁵⁾ in 600 ml Benzol wurde unter Rühren mit 33 g (0.3 Mol) Methoxy-acetylchlorid (25) ^{113, 20)} versetzt. Dabei fiel sofort ein dicker, weißer Niederschlag (26) aus. Der Ansatz blieb über Nacht im Kühlschrank stehen. Dann wurde das Benzol abdekantiert. Der schmierige, teilweise kristalline Rückstand (26) wurde in 300 ml Wasser gelöst. Die filtrierte, wäßrige Lösung wurde mit 100 ml Benzol überschichtet und kathodisch reduziert.

Die Reduktion wurde in einem Becherglas durchgeführt, dessen Boden mit Quecksilber (Kathode) bedeckt war, als Anode diente ein Kohlestab, der in ein mit Wasser gefülltes Tondiaphragma eintauchte ⁶⁶⁾. Reduziert wurde bei einer Spannung von 35 Volt und einer Stromstärke von 5 Ampere. Dabei wurde der Ansatz sehr gut gerührt und von außen mit Eiswasser gekühlt, so daß die Temp. nie über 30° stieg. Die Reduktion dauerte etwa 3 Stdn., das Ende der Reduktion ist an einem Abfall der Stromstärke und an einer kräftigen Gasentwicklung zu erkennen. Der pH des Reaktionsmediums lag zu Beginn bei pH 4, am Ende der Reduktion bei pH 1.

Nach beendeter Reduktion wurde der Ansatz mehrfach ausgeäthert. Äther und Benzol wurden im schwachen Vakuum entfernt, der Rückstand wurde über eine 20 cm Vigreux-Kolonne im Wasserstrahlvakuum destilliert. Nach einem sehr geringen Vorlauf ging (4/8) bei Kp_{15} 101,5 - 102° über. Ausbeute 31.5 g (60 % d. Th.), das Gaschromatogramm zeigte nur einen Peak.

Der feste Destillationsrückstand wurde aus Äthanol umkristallisiert und ergab 60 g (76 % d. Th.) Triphenylphosphin.

Aus (4/8) wurde auf übliche Weise ¹¹⁹⁾ das 2.4-Dinitro-

phenyl-hydrazon hergestellt. Es kristallisierte aus Äthanol in leuchtend gelben Nadelchen, die bei 113-15° schmolzen.

$C_{14}H_{18}N_4O_7$ (354.3)	Berechnet	C : 47.5 %	H : 5.12 %
	Gefunden	C : 47.63 %	H : 5.07 %

7.2-7. Kondensationsprodukte aus den Anilinen (1) und (2) und den 1.3-Dicarbonylverbindungen (4) und (4a)

7.2. 3-(2.5-Dimethoxy-anilino)-crotonsäure-äthylester (7/1)

30.6 g (0.2 Mol) 2.5-Dimethoxy-anilin (1), 27 g (0.21 Mol) Acetessigester, 0.2 ml konz. HCl und 100 ml Benzol wurden am Wasserabscheider gekocht. Nach 3 Stunden hatten sich 3.8 ml Wasser abgeschieden, nach DC war kein (1) mehr nachweisbar. Der Ansatz wurde filtriert, das Benzol wurde im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand, ein hellbraunes Öl, wurde in 50 ml absolutem Äthanol gelöst. Die Lösung blieb bei -10° zur Kristallisation stehen. Nach 3 Tagen wurden die ausgefallenen Kristalle abfiltriert, mit wenig eiskaltem, absolutem Äthanol gewaschen und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Ausbeute: 44 g (82 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 64-66°. Analytische Daten s. Tabelle 7.2.

Verwendet man zur Kristallisation Methanol als Lösungsmittel, so erhält man den Methylester, Schmp. 58-60° (Lit.⁸³⁾ 59-60°).

7.3. 3-(4-Acetamino-2.5-dimethoxy-anilino)-2-methyl-
crotonsäure-äthylester (8/7)

210 g (1 Mol) 4-Acetamino-2.5-dimethoxy-anilin (2), 150 g (1.05 Mol) 2-Methyl-acetessigester (4/10), 1 Liter Benzol und 2 ml konzentrierte Salzsäure wurden an einem Wasserabscheider unter Rückfluß gekocht. Nach drei Tagen hatten sich 17 ml Wasser abgeschieden (87 % d. Th.). Durch längeres Kochen nahm die abgeschiedene Wassermenge nicht mehr zu. Nach DC war nur noch sehr wenig (2) nachweisbar. Der Ansatz wurde heiß filtriert, das tiefviolette Filtrat wurde auf 800 ml eingengt. Das beim Abkühlen ausfallende Produkt wurde abfiltriert und mit Benzol gewaschen. Eine weitere Kristallisation aus einer Mischung von 300 ml Benzol und 600 ml Ligroin lieferte 200 g (60 % d. Th.) farblose, verfilzte Nadelchen vom Schmelzpunkt $124-26^{\circ}$. Durch Aufarbeiten der Mutterlaugen nach 7.4. konnten weitere 50 g reines Enamin erhalten werden. Analytische Daten s. Tabelle 8.3.

7.4. 3-(4-Acetamino-2.5-dimethoxy-anilino)-3-äthyl-acrylsäure-
äthylester (8/2)

21 g (0.1 Mol) 4-Acetamino-2.5-dimethoxy-anilin (2), 14.5 g (0.1 Mol) Propionylessigester (4/2), 0.2 ml konz. HCl und 150 ml Benzol wurden am Wasserabscheider gekocht. Nach 48 Stunden hatten sich 2.1 ml H_2O abgeschieden. Nach DC waren nur noch Spuren (2) vorhanden. Der Ansatz wurde über eine Säule aus 25 g Al_2O_3 filtriert. Das violette Eluat wurde auf 50 ml eingengt und mit 50 ml Ligroin versetzt. Das dabei ausfallende Produkt wurde ein zweites Mal aus 50 ml Benzol und 30 ml Ligroin kristallisiert. Ausbeute: 23.5 g (70 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. $145-146^{\circ}$. Analytische Daten s. Tabelle 8.3.

7.5. Acetessigsäure-(2,5-dimethoxy-anilid) (9/1)

200 g 2,5-Dimethoxy-anilin (1) wurden unter Rühren in 300 ml auf 160° erhitzten Acetessigester eingetragen. Nach beendeter Zugabe wurde der Ansatz noch 10 Minuten auf 170° erhitzt. Beim Abkühlen auf Zimmertemp. erstarrte der Ansatz zu einem Kristallbrei. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit Methanol gewaschen. Die Mutterlauge wurde im Vakuum (Ölbad 150°) eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde in wenig Äthanol aufgenommen und ergab nach längerem Stehen weitere Anteile an kristallinem (9/1). Gesamtausbeute 250 g (81 % d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 72-73°. (Lit.⁸²⁾ 67-68°). Analytische Daten s. Tabelle 8.2.

7.6. Acetessigsäure-(4-acetamino-2,5-dimethoxy-anilid) (10/1)

Eine heiße Suspension von 21 g (0,1 Mol) 4-Acetamino-2,5-dimethoxy-anilin (2) in 200 ml Benzol wurde unter Rühren mit einer Lösung von 9 g (0,11 Mol) Diketen in 50 ml Benzol versetzt. Unter Eigenerhitzung zum Sieden trat in wenigen Minuten Lösung ein, bald darauf begannen farblose Kristalle auszufallen. Ausbeute 21 g (71,5 % d. Th.), Schmp. 191-196°. Analytische Daten s. Tabelle 8.3.

7.7. 2-Chlor-acetessigsäure-(2,5-dimethoxy-anilid) (9/3)

Zu einer auf -10° abgekühlten Suspension von 24 g (0,1 Mol) Acetessigsäure-(2,5-dimethoxy-anilid) (9/1) in 200 ml trockenem Äther wurden unter Rühren 14 g (0,1 Mol) SO₂Cl₂ innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Die dabei entstandene klare, grüne Lösung wurde i. V. eingeeengt und ergab 27 g (100 % d. Th.) grünes Öl. Dieses wurde

als Rohprodukt weiterverarbeitet. Eine Probe davon lieferte bei der Kristallisation aus Ligroin große, gelbliche Prismen vom Schmp. 69-73°. Zugemischtes (9/1) ergab eine Schmp.-Depression von 15°. Analytische Daten s. Tabelle 8.2.

7.8 - 12. 4- und 2-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinoline (11), (12), (13).

7.8-9. Ringschlüsse in Diphyl

7.10-11. Ringschlüsse in Polyphosphorsäure

7.12. Ringschluß in Schwefelsäure

7.8. 6-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-äthyl-chinolin (12/4)

20g 3-(4-Acetamino-2.5-dimethoxy-anilino)-3-äthyl-acrylsäure-äthylester (8/2) wurden in 60 g siedendes Diphyl eingetragen. Die entstandene hellbraune Lösung wurde 10 Minuten am Sieden gehalten (Innentemp. 255°) und blieb dann bei Zimmertemp. über Nacht stehen. Die ausgefallenen Kristalle wurden abfiltriert, gut mit Benzol gewaschen, bei 100° getrocknet (16 g Schmp. 220-230°) und aus 150 ml Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Es wurden farblose Nadeln erhalten, die beim Trocknen bei 100° zu Pulver zerfielen. Ausbeute 15 g (87 % d. Th.) Schmp. 230-234°. Analytische Daten s. Tabelle 8.5.

7. 9. 4-Hydroxy-5. 8-dimethoxy-3-methyl-2-äthoxycarbonyl-
 chinolin (11/12)

76.5 g (0.5 Mol) 2.5-Dimethoxy-anilin (1), 120 g (0.6 Mol) Oxalpropionsäureester (4/13), 1 ml konz. HCl und 200 ml Benzol wurden am Wasserabscheider gekocht, bis nach DC kein (1) mehr nachweisbar war (36 Stdn.). Die auf Zimmertemp. abgekühlte Reaktionslösung wurde über eine Säule aus 100 g neutralem Aluminiumoxid filtriert. Die Säule wurde mit 200 ml Benzol eluiert. Aus dem Eluat wurden nach Abdestillieren des Benzols im Vakuum 185 g eines nach DC einheitlichen, zähen, gelben Öles erhalten, das allen Kristallisationsversuchen widerstand. Es wurde mit 500 g Diphyl gemischt. Die Mischung wurde zum Sieden erhitzt, 10 Minuten am Sieden gehalten (Innentemp. 255°) und bei Zimmertemp. stehengelassen. Über Nacht kristallisierten zitronengelbe, würfelförmige Kristalle aus. Diese wurden abfiltriert, einmal mit Diphyl, 5 mal mit Benzol gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausbeute 125 g (92 % d. Th.), Schmp. 159-161°. Eine aus Äthanol umkristallisierte Probe schmolz unverändert bei 159-161°. Analytische Daten s. Tabelle 8.4.

Auf die gleiche Weise wurde aus Oxalessigester (4/12) und (1) 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-2-äthoxycarbonyl-chinolin (11/7) hergestellt. Diese Reaktion verlief nur dann zufriedenstellend, wenn frisch hergestellter¹⁷⁸⁾, über das Kaliumsalz gereinigter⁵⁵⁾ Oxalessigester verwendet wurde. Das Gleiche gilt für die Herstellung von (12/12).

7. 10. 4-Hydroxy-5. 8-dimethoxy-chinaldin (11/1)

30.6 g (0.2 Mol) 2.5-Dimethoxy-anilin (1), 27 g (0.21 Mol) Acetessigester, 0.2 ml konzentrierte Salzsäure und 100 ml

Benzol wurden an einem Wasserabscheider erhitzt, bis nach DC im Ansatz kein (1) mehr nachweisbar war. (Dazu waren je nach der eingesetzten 1.3-Dicarbonylverbindung Kochzeiten von 1 Stunde bis zu mehreren Tagen erforderlich; die abgeschiedene Wassermenge war dabei meist etwas größer als die theoretisch zu erwartende). Dann wurde das Benzol im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand, ein hellbraunes Öl, wurde mit 100 g Polyphosphorsäure eine Stunde unter Rühren auf 170° erhitzt. Das auf 120° abgekühlte Reaktionsgemisch wurde unter Rühren mit 200 ml Wasser versetzt. Die dabei entstandene, klare, braune Lösung wurde in eine Mischung aus 1 kg Eis und 200 ml konzentriertem Ammoniak gegossen. Das dabei ausfallende Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in 400 ml siedendem Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 4 g Aktivkohle aufgeköcht und filtriert. Aus dem hellbraunen Filtrat kristallisierten über Nacht farblose Nadeln, die beim Trocknen bei 100° zerfielen zu einem farblosen Pulver vom Schmp. $213-216^{\circ}$ (Lit.⁸³⁾ $210-211^{\circ}$). Ausbeute 31 g (71 % d. Th.). Analytische Daten s. Tabelle 8.4.

Auf die gleiche Weise konnten auch die Acetessigsäure-anilide (9) zu den 2-Hydroxy-chinolinen (13) ringgeschlossen werden, wenn auf ein Teil (9) zehn Teile PPS verwendet wurden¹⁰³⁾.

7.11. 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-2-phenyl-chinolin (11/5)

30.6 g (0.2 Mol) 2.5-Dimethoxy-anilin (1), 77 g (0.4 Mol) Benzoylessigester (4/6) und 100 g Polyphosphorsäure wurden unter lebhaftem Rühren 1 Stunde auf 150° erhitzt. Das auf 120° abgekühlte Reaktionsgemisch wurde unter Rühren mit 200 ml Wasser versetzt. Die entstandene, klare, rotbraune Lösung wurde in eine Mischung aus 1 kg Eis und 200 ml konzentrierten Ammoniak gegossen. Der dabei

ausfallende, hellgraue Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und noch feucht in 300 ml heißem Äthanol gelöst. Das über Nacht auskristallisierte Produkt wurde ein zweites Mal aus 150 ml Äthanol und 50 ml Wasser kristallisiert. Es wurden 47 g gelbliche, kristallwasserhaltige Nadelchen vom Schmp. $102-103^{\circ}$ erhalten. Nach mehrstündigem Trocknen, erst bei 50° dann bei 90° zerfielen die Kristalle zu einem gelblichen Pulver vom Schmp. $142-143^{\circ}$. Ausbeute 44 g (78 % d. Th.). Analytische Daten s. Tabelle 8.4.

7.12. 3-Chlor-2-hydroxy-5.8-dimethoxy-4-methyl-chinolin (13/3)

22 g 2-Chlor-äcetessigsäure-(2.5-dimethoxy-anilid) (9/3, öliges Rohprodukt) wurden unter Rühren in 50 ml auf 60° erwärmte, konz. Schwefelsäure eingetragen, so langsam, daß die Reaktionstemp. 85° nicht überstieg. Der Ansatz wurde anschließend noch 5 Minuten im siedenden Wasserbad erwärmt, dann auf Eis gegossen und mit Ammoniak neutralisiert. Dabei fiel ein schmieriges Produkt aus, das nach einstündigem Rühren körnig und gut filtrierbar wurde. Eine Kristallisation aus 150 ml Glykolmonomethyläther lieferte 13 g (63 % d. Th.) lockeres, beiges Kristallpulver vom Schmp. $214-217^{\circ}$. Analytische Daten s. Tabelle 8.6.

7.13-15. 4-Chlor-5.8-dimethoxy-chinoline (14), (15)

7.13. 4-Chlor-5.8-dimethoxy-chinaldin (14/1)

50 g 4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinaldin (11/1), 5 ml Wasser und 100 ml POCl_3 wurden 30 Minuten gekocht. Der Ansatz wurde auf 1 kg Eis gegossen. Die entstandene, rote Lösung wurde unter Rühren in eine Mischung aus 500 ml konz. Ammoniak, 1 kg Eis und 3 Liter

Wasser gegossen. Das ausgefallene, hellgraue Produkt wurde abfiltriert, dann in 1 Liter heißem Wasser suspendiert, nach einstündigem Rühren wieder abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Es wurden 50 g (92 % d. Th.) eines hellgrauen Pulvers vom Schmp. 115-120° erhalten. Eine Kristallisation aus Benzol/Ligroin lieferte farblose Nadeln vom Schmp. 122-124° (Lit.²⁶⁾ 122-123°). Analytische Daten s. Tabelle 8.7.

7.14. 4-Chlor-6-acetamino-5.8-dimethoxy-2-äthyl-chinolin (15/4)

15 g 6-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-äthyl-chinolin (12/4) und 50 ml POCl₃ wurden 30 Minuten gekocht. Der Ansatz wurde auf 1 kg Eis gegossen. Die entstandene, klare, gelbe Lösung wurde mit 200 ml konzentriertem Ammoniak neutralisiert. Das dabei ausfallende Produkt wurde abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und noch feucht zweimal mit je 250 ml Benzol ausgekocht. Die vereinigten, filtrierten Benzollösungen wurden auf 100 ml eingeeengt und mit 100 ml Ligroin versetzt. Die beim Stehen über Nacht ausfallenden, gelblichen Kristalle wogen 12.5 g (78 % d. Th.) und schmolzen bei 134-136°. Analytische Daten s. Tabelle 8.8.

7.15. 4-Chlor-6-acetamino-5.8-dimethoxy-chinolin (15/1)

50 g 6-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin (12/1) und 100 ml POCl₃ wurden 30 Minuten gekocht. Der Ansatz wurde auf 2 kg Eis gegossen, die entstandene, hellgelbe Lösung wurde mit konzentriertem Ammoniak neutralisiert, dabei trat weder eine Farbän-

derung noch eine Trübung auf. Die Lösung wurde dreimal mit je 250 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten, filtrierten Chloroformphasen wurden im Vakuum zur Trockene eingengt. Der feste Rückstand lieferte nach einer Kristallisation aus 500 ml Toluol 40 g (75 % d. Th.) leicht gelbliche, fiederförmige Kristalle vom Schmp. 195-197°. Analytische Daten s. Tabelle 8.8.

7. 16-17. Katalytische Enthalogenie-
rung von 4- und 2-Chlor-5.8-
dimethoxy-chinolin

7. 16. 6-Acetamino-5.8-dimethoxy-3-methyl-chinolin (18/3)

29.5 g (0.1 Mol) 4-Chlor-6-acetamino-5.8-dimethoxy-3-methyl-chinolin (15/3) suspendiert in einer Mischung aus 400 ml Methanol und 20 ml 10 n NaOH wurden nach Zusatz von etwa 10 g Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert. In 10 Stunden wurde die theoretische H₂-Menge aufgenommen. Nach DC war kein Ausgangsprodukt mehr vorhanden. Eine weitere H₂-Aufnahme erfolgte merklich langsamer. Der Ansatz wurde filtriert. Das Filtrat wurde mit 30 g NaHCO₃ und 200 ml H₂O versetzt und am Rotationsverdampfer im Vakuum bei einer Wasserbadtemp. von 40° auf 200 ml eingengt. Das dabei ausfallende Produkt wurde abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und noch feucht in 100 ml heißem Äthanol gelöst. Beim Abkühlen fielen 21 g (80 % d. Th.) eines farblosen, feinkristallinen Pulvers aus vom Schmp. 201-203°. Analytische Daten s. Tabelle 8.11.

7. 17. 5. 8-Dimethoxy-2-phenyl-chinolin (17/10)

Eine Suspension von 0.5 g $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$, vorhydriert in 30 ml Eisessig, 12 g (0.04 Mol) 4-Chlor-5.8-dimethoxy-2-phenyl-chinolin (14/7) und 5 g (0.06 Mol) Natriumacetat in 150 ml Eisessig wurde bei Normaldruck hydriert. In 2 Stunden wurde die theoretische H_2 -Menge aufgenommen, eine weitere H_2 -Aufnahme erfolgte äußerst langsam. Der Ansatz wurde filtriert und im Vakuum zur Trockene eingengt. Der ölige Rückstand wurde mit 100 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung mehrere Stunden gerührt. Das dabei anfallende, kristalline Produkt wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in 200 ml Benzol gelöst. Die Benzollösung wurde über eine Säule aus 20 g Al_2O_3 filtriert. Das hellgelbe, intensiv fluoreszierende Filtrat wurde auf 50 ml eingengt und mit 50 ml Ligroin versetzt. Beim Abkühlen fielen 9.6 g (90 % d. Th.) hellgelbe Nadelchen vom Schmp. $110-111^\circ$ aus. Analytische Daten s. Tabelle 8.10.

Nach DC ist keine eindeutige Aussage über die Reinheit von (17/10) zu machen, da die Rf-Werte von (17/10) und dem Ausgangsprodukt (14/7) in den verschiedensten Lösungsmittelkombinationen zu eng beieinander liegen. Eine sehr gute Trennung von (14/7) und (17/10) gelingt dagegen gaschromatographisch. Die Substanzen wurden als etwa 5 proz. Lösungen in Aceton eingespritzt. Auf die gleiche Weise konnte auch die Einheitlichkeit der übrigen 5.8-Dimethoxy-chinoline (17) nachgewiesen werden.

7. 18-21. 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinoline (19)

7. 18. Durch Ringschluß

7. 19-21. Durch Nitrieren

7. 18. 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinaldin (19/1) ¹⁵¹⁾

Zu einer im Wasserbad auf 70° erwärmten Mischung aus 60 g 4-Nitro-2.5-dimethoxyanilin (3), 400 ml konzentrierter Salzsäure, 100 ml Wasser und 36 ml Arsensäure wurden unter Rühren 45 ml Crotonaldehyd während 3 Stunden zugetropft. Nach weiteren 3 Stunden Rühren bei 70° wurde der Ansatz mit 3 Liter Eiswasser verdünnt und durch Zugabe von 260 ml konzentriertem Ammoniak teilweise neutralisiert. Nach Zusatz von 10 g Aktivkohle wurde von der ausgefallenen Schmiere abfiltriert. Das Filtrat wurde durch Zusatz weiterer 100 ml Ammoniak auf pH 6 gebracht. Das ausgefallene Produkt wurde abzentrifugiert und in einer Mischung aus 50 ml konz. Salzsäure und 3 Litern Wasser gelöst. Die filtrierte Lösung wurde wieder mit Ammoniak auf pH 6 gebracht. Das ausgefallene, gelbe Produkt wurde abzentrifugiert und noch feucht in 300 ml heißem Äthanol gelöst. Aus der nach Zusatz von Aktivkohle filtrierten Lösung kristallisierten beim Abkühlen 40 g (53 % d. Th.) gelbe Prismen vom Schmp. 156-158° aus (Lit. ¹⁵¹⁾ Schmp. 155-157°). Analytische Daten s. Tabelle 8.12.

7. 19. 6-Nitro-5.8-dimethoxy-2-(acetoxymethyl)-chinolin (19/8)

Zu einer auf -10° abgekühlten Mischung aus 500 ml Acetanhydrid und 50 ml Salpetersäure (d 1.5) wurden 50 g 5.8-Dimethoxy-2-acetoxymethyl-chinolin (36/1) allmählich unter Rühren zugegeben.

Nach 3 Stunden Rühren bei 0° lag eine klare, orange Lösung vor. Der Ansatz blieb 12 Stunden bei 0° stehen, wurde dann auf 3 kg Eis gegossen und durch vorsichtige Zugabe konzentrierten Ammoniaks auf pH 6 gebracht. Das ausgefallene, gelbe Produkt wurde abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und im Vakuum über festem KOH getrocknet. Das trockene Rohprodukt wurde mit 500 ml Benzol ausgekocht. Die benzolische Lösung wurde über eine Säule aus 50 g Al_2O_3 filtriert und auf 200 ml eingeeengt. Beim Abkühlen fielen 30 g (51 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. $155-156^{\circ}$ aus. Analytische Daten s. Tabelle 8.12.

7. 20. 6-Nitro-5.8-dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin (19/3)

Zu einer Lösung von 30 g (0.14 Mol) 5.8-Dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin (17/6) in 100 ml Acetanhydrid wurde eine bei 0° hergestellte Mischung aus 20 ml Salpetersäure (d 1.5) und 100 ml Acetanhydrid unter Rühren zugetropft. Unter Erwärmung entstand anfangs ein dicker, gelber Brei, der sich bei weiterem Zutropfen wieder verflüssigte. Die Reaktionstemperatur wurde durch gelegentliches Kühlen auf $45-50^{\circ}$ gehalten. Nach beendeter Salpetersäurezugabe lag eine hellorange, klare Lösung vor. Es wurde eine Stunde weitergerührt. Die Temperatur sank dabei auf Zimmertemp., und ein gelbes Produkt fiel aus. Der Ansatz wurde auf 2 kg Eis gegossen und durch vorsichtige Zugabe konzentrierten Ammoniaks auf pH 6 gebracht. Das ausgefallene, gelbe Produkt wurde abfiltriert, mehrmals gut mit Wasser und einmal mit Methanol gewaschen. Eine Kristallisation aus 300 ml Äthanol lieferte 28 g (77 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. $179-182^{\circ}$. Analytische Daten s. Tabelle 8.12.

7. 21. 6-Nitro-5. 8-dimethoxy-2-phenyl-chinolin (19/7)

Zu einer Lösung von 30 g 5. 8-Dimethoxy-2-phenyl-chinolin (17/10) in 200 ml Benzol und 20 ml Acetanhydrid wurde unter Rühren eine Mischung aus 8 ml Salpetersäure (d 1. 5) und 80 ml Acetanhydrid zugetropft. Die Reaktionstemperatur überstieg dabei nicht 30°. Nach 5 Stunden wurde die hellorange Lösung im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 35° auf 100 ml eingeeengt. Das dabei ausfallende, gelbe Produkt wurde abfiltriert und gut mit Methanol gewaschen. Eine Kristallisation aus 200 ml Glycolmonomethyläther lieferte 21 g (60 % d. Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 162-163°. Eine Mischung dieses Produktes mit 6-Nitro-5. 8-dimethoxy-2-phenyl-chinolin, hergestellt aus 4-Nitro-2. 5-dimethoxy-anilin (3) und Zimtaldehyd nach 7. 18., schmolz unverändert bei 162-163°. Analytische Daten s. Tabelle 8. 12.

7. 22-28. 6-Amino-5. 8-dimethoxy-chinoline (20)

7. 22-23. Aus den entsprechenden 6-Acetamino-chinolinen (18)

7. 24-27. Aus den entsprechenden 6-Nitro-chinolinen (19)

7. 28. Aus anderen 6-Amino-chinolinen (20)

7. 22. 6-Amino-5. 8-dimethoxy-chinolin (20/1)

Hydrolyse mit Salzsäure: 27 g (0. 11 Mol) 6-Acetylamino-5. 8-dimethoxy-chinolin (18/1) wurden in einer Mischung aus 50 ml konzentrierter Salzsäure und 50 ml Wasser 15 Minuten gekocht. Die tiefrote Lösung wurde mit Ammoniak neutralisiert und dann erschöpfend

mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde im Vakuum eingeeengt. Der olivfarbene, ölige Rückstand wurde in 200 ml Benzol gelöst, die Benzollösung wurde über eine Säule aus 30 g neutralem Aluminiumoxid filtriert. Das gelbe Eluat wurde auf 50 ml eingeeengt und heiß mit 50 ml Ligroin versetzt. Beim Abkühlen kristallisierte das 6-Amino-5.8-dimethoxy-chinolin in zitronengelben, würfelförmigen Kristallen vom Schmp. $126-128^{\circ}$ aus (Lit. $116-118^{\circ}$ 151° , 127° 148°). Ausbeute: 16 g (71,5 % d. Th.). Analytische Daten s. Tabelle 8.13.

7.23. 6-Amino-5.8-dimethoxy-2-(p-nitro-styryl)-chinolin (20/15)

Hydrolyse mit Schwefelsäure

Eine Suspension von 20 g (0.051 Mol) 6-Acetamino-5.8-dimethoxy-2-(p-nitrostyryl)-chinolin (41/4) in einer Mischung von 80 ml konzentrierter Schwefelsäure und 80 ml Wasser wurde unter Rühren auf 120° erhitzt und 10 Minuten bei 120° gehalten. Die entstandene, tiefrote Lösung wurde auf Eis gegossen und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert und im Vakuum über P_2O_5 getrocknet. Eine Kristallisation aus 500 ml Chlorbenzol ergab 8 g (45 % d. Th.) tiefrote, glitzernde Plättchen vom Schmp. $219-220^{\circ}$. Analytische Daten s. Tabelle 8.13.

7. 24. 6-Amino-5.8-dimethoxy-2-cyan-chinolin (20/23)

Reduktion mit Eisen

6.5 g (0.025 Mol) 6-Nitro-5.8-dimethoxy-2-cyan-chinolin (19/11), 300 ml Chlorbenzol, 40 g Eisenpulver und 0.5 ml Eisessig wurden unter lebhaftem Rühren unter Rückfluß gekocht. In Abständen von je einer Stunde wurden je 0.5 ml Wasser durch den Kühler zugegeben, insgesamt 3 ml Wasser. Nach 12 Stunden war nach DC kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden. Der Ansatz wurde heiß filtriert, der Eisenoxidschlamm wurde zwei Mal mit je 100 ml Chlorbenzol ausgekocht. Die vereinigten Filtrate wurden auf 50 ml eingengt. Die beim Abkühlen ausfallenden, hellbraunen, würfelförmigen Kristalle wurden abfiltriert, mit Benzol gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausbeute: 5 g (87 % d. Th.), Schmp. 185-189°. Analytische Daten s. Tabelle 8.13.

7. 25. 2-Chlor-6-amino-5.8-dimethoxy-4-methyl-chinolin (20/24)

Reduktion mit Zinn (II)-chlorid

Zu einer auf 0° gekühlten Suspension von 10 g (0.035 Mol) 2-Chlor-6-nitro-5.8-dimethoxy-4-methyl-chinolin (19/16) in 20 ml konzentrierter Salzsäure wurde unter Rühren eine Lösung von 30 g (0.13 Mol) Zinn (II)-chlorid-dihydrat in 30 ml konz. Salzsäure während 20 Minuten zugetropft. Anschließend wurde 2 Stunden bei 0° und 1 Stunde bei Zimmertemp. gerührt. Das Reaktionsgemisch, eine hellgelbe Suspension, wurde sodann bei -10° unter Rühren in 200 ml 10n NaOH eingetropft. Nach einstündigem Rühren bei 0° wurde das ausgefallene, körnige Produkt abfiltriert, 2 mal mit 2n NaOH, 3 mal mit Wasser gewaschen und dann im Vakuum über P₂O₅ getrocknet. Das getrocknete Rohprodukt wurde mit 100 ml Benzol ausgekocht. Das

hellbraune, heiße Filtrat wurde mit 100 ml Ligroin versetzt. Beim Abkühlen wurden grünliche, fiederförmige Plättchen vom Schmp. 148-150° erhalten. Ausbeute: 7.4 g (82.8 % d. Th.). Analytische Daten s. Tabelle 8.13.

7. 26. 6-Amino-5,8-dimethoxy-2,3-tetramethylen-chinolin (20/11)

Reduktion mit Hydrazin/Raney-Nickel

Zu einer heißen Lösung von 12 g (0.042 Mol) 6-Nitro-5,8-dimethoxy-2,3-tetramethylen-chinolin (19/5) in 250 ml Methanol wurden nach Zusatz einer Spatelspitze Raney-Nickel 25 ml 80 proz. Hydrazinhydrat unter Rühren zugetropft, so schnell es die heftige Reaktion zuließ. Nach 10 Minuten wurde der Ansatz mit zwei Spatelspitzen Aktivkohle versetzt und filtriert. Das hellgelbe Filtrat wurde mit 100 ml Wasser versetzt und am Rotationsverdampfer im Vakuum bei einer Wasserbadtemperatur von 40° auf 100 ml eingeeengt. Das dabei ausfallende, kristalline Produkt wurde abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet. Ausbeute: 9 g (83.7 % d. Th.) grünliches, kristallines Pulver vom Schmp. 186-188°. Das Produkt war nach DC sehr rein und wurde nicht weiter gereinigt. Analysendaten s. Tabelle 8.13.

7. 27. 2,4-Dimethyl-5,8-dimethoxy-6-aminochinolin (20/6)

Katalytische Reduktion

Eine Suspension von 15 g (0.057 Mol) 6-Nitro-2,4-dimethyl-5,8-dimethoxy-chinolin (19/3) in 300 ml Aceton wurde mit Raney-

Nickel als Katalysator bei Normaldruck hydriert (theoretische H_2 -Aufnahme etwa 4 Liter). Die H_2 -Aufnahme verlief anfangs sehr rasch. Nach Aufnahme von 3 Litern H_2 lag eine dicke, hellgraue Suspension vor, die weitere Wasserstoffaufnahme erfolgte nur sehr langsam. Nach einer Aufnahme von 5 Litern hatte sich das intermediär ausfallende Produkt wieder aufgelöst, die H_2 -Aufnahme erfolgte wieder rasch. Nach Aufnahme von 8 Litern H_2 wurde die Hydrierung abgebrochen. Nach DC war kein Ausgangsprodukt mehr vorhanden. Der Ansatz wurde filtriert, das gelbe, intensiv blaugrün fluoreszierende Filtrat wurde im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml heißem Benzol gelöst. Die beim Abkühlen ausfallenden, würfelförmigen, gelblichen Kristalle zerfielen beim Trocknen bei 100° zu einem grünlichen Pulver vom Schmp. $182-184^\circ$. Ausbeute: 10.5 g (79 % d. Th.). Analysendaten s. Tabelle 8.13.

7.28. 6-Amino-5.8-dimethoxy-2-hydroxymethyl-chinolin (20/16)

10 g (0.036 Mol) 6-Amino-5.8-dimethoxy-2-acetoxymethyl-chinolin (20/18) wurden in einer Lösung von 15 g KOH in 100 ml Methanol und 50 ml Wasser 20 Minuten gekocht. Der Ansatz wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und 6 mal mit je 40 ml Chloroform ausgeschüttelt. Aus den Chloroformextrakten wurden 8.3 g gelbes Öl erhalten. Dieses lieferte nach einer Kristallisation aus 100 ml Benzol 4.5 g (53 % d. Th.) zitronengelbe Kristalle vom Schmp. $118-121^\circ$. Analytische Daten s. Tabelle 8.13.

7. 29. -33. 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5. 8-dimethoxy-
chinoline (22)

7. 29. Durch katalytische Reduktion der Schiff'schen Basen (21)

7. 30-32. Durch Reduktion von (21) mit Natriumborhydrid

7. 33. Aus anderen Verbindungen (22)

7. 29. 6-(4-Diäthylamino-1-methylbutylamino)-5. 8-dimethoxy-
chinolin (22/1) ¹⁵¹⁾

13. 5 g (0. 066 Mol) 6-Amino-5. 8-dimethoxy-chinolin (20/1), 23 g (0. 1 Mol) 1-Diäthylamino-4. 4-diäthoxypentan und 0. 2 g Ammonchlorid wurden in einem weiten Reagenzglas langsam auf 200° erhitzt und 5 Minuten bei 200° gehalten. (Gesamtdauer der Reaktion 20 Min.). Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in 150 ml Methanol aufgenommen und nach Zusatz von 0. 1 g PtO₂ bei 5 at und 20° hydriert. In 2 Stunden wurden 1. 8 Liter H₂ (0. 08 Mol) aufgenommen. Der Ansatz wurde filtriert, das Lösungsmittel wurde i. V. entfernt. Der Rückstand, ein zähes, braunes Öl, wurde zur Zersetzung etwa noch vorhandener Schiff'scher Base mit 50 ml halbkonzentrierter HCl 15 Min. im siedenden Wasserbad erwärmt. Die tiefrote Lösung wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Benzol ausgeschüttelt. Nach dem Entfernen des Benzols im Vakuum wurden 25 g eines hellbraunen Öles enthalten, das nach DC nur Spuren des Ausgangsproduktes (20/1) enthielt. Dieses braune Öl wurde in 100 ml Cyclohexan gelöst. Die trübe Lösung klärte sich über Nacht unter Abscheidung geringer Mengen schmieriger Produkte. Sie wurde über eine Säule aus 70 g Al₂O₃ filtriert. Die Säule wurde mit 500 ml Cyclohexan eluiert. Das hellgelbe Eluat wurde am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand, ein zähes, hellgelbes, stark grüngelb fluoreszierendes Öl, wurde am Rotationsverdampfer bei einem Druck von 5 Torr unter Durchleiten

eines Luftstromes durch eine Kapillare im siedenden Wasserbad gelassen bis zur Gewichtskonstanz (5 Stunden). Ausbeute: 17.5 g (77 % d. Th.), DC nur ein Fleck, analytische Daten s. Tabelle 8.14.

Salzbildung: 17.2 g (0.05 Mol) Base wurden in 200 ml 0.25 m (0.05 Mol) Naphthalin-1.5-disulfosäure gelöst. Die filtrierte, rote Lösung wurde im Vakuum eingeeengt. Der halbfeste Rückstand wurde in 200 ml absolutem Äthanol gelöst. Die filtrierte Äthanollösung wurde erneut im Vakuum eingeeengt. Das erhaltene, lockere, hellrote Pulver wog nach einwöchigem Trocknen über P_2O_5 i. V. 31 g (98 % d. Th.). Schmp.: ab 150° Dunkelfärbung und Zersetzung.

Die Naphthalin-1.5-disulfonate von (22) lassen sich in Acetanhydrid mit 0.1 n $HClO_4$ in Dioxan titrieren. Die Titrationskurven zeigen zwei Potentialsprünge, die einem Verbrauch von ein und drei Äquivalenten Säure entsprechen. Die Potentialänderung an den Umschlagspunkten ist jedoch so klein und erfolgt außerdem sehr schlep- pend, so daß eine quantitative Auswertung der Titrationskurven dem Auswerter einen weiten Spielraum läßt. Es wurde deshalb auf die Angabe dieser Titrationsergebnisse verzichtet.

7.30. 2-Chlor-6-(4-diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-4-methyl-chinolin (22/21)

5 g (0.02 Mol) 2-Chlor-6-amino-5.8-dimethoxy-4-methyl-chinolin (20/24), 7 g (0.03 Mol) 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxypentan (32) ¹⁰⁴⁾ und 0.1 g NH_4Cl wurden innerhalb von 10 Minuten auf 200° erhitzt und 5 Minuten bei 200° gehalten. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in 15 ml Diglyme gelöst und mit einer Lösung von 0.8 g (0.02 Mol) $NaBH_4$ in 20 ml Diglyme versetzt. Die klare, braune Lösung wurde nach einer Stunde unter Rühren mit einer Lösung von

1 g (0,007 Mol) AlCl_3 in 10 ml Diglyme versetzt. Die entstandene Suspension wurde 3 Stunden gerührt, dann wurden unter Eiskühlung 100 ml 2 n HCl zugetropft. Nach Zusatz von 10 g Seignettesalz wurde mit NaOH alkalisch gemacht und mit Benzol extrahiert. Das nach Verjagen des Benzols erhaltene dunkelbraune Öl wurde in 100 ml Cyclohexan gelöst über eine Säule aus 50 g Al_2O_3 gegeben. Die Säule wurde mit 300 ml Cyclohexan eluiert. Aus dem hellgelben Eluat wurden 2.5 g (32 % d. Th.) hellgelbes Öl erhalten (DC nur ein Fleck). Eine weitere Elution mit 300 ml Benzol lieferte 3 g dunkelbraunes Öl (DC 3 Flecken, kein Ausgangsprodukt), das nach der Titrationskurve etwa 60 % (22/21) enthielt. Daraus errechnet sich eine Gesamtausbeute von 55 % d. Th. Analysendaten s. Tabelle 8.14. Salzbildung mit Naphthalin-1.5-disulfonsäure wie unter 7.29.

7.31. 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-chinaldin (22/2) ¹¹⁾

43.6 g (0.2 Mol) 6-Amino-5.8-dimethoxy-chinaldin (20/2), 48.5 g (0.21 Mol) 1-Diäthylamino-4.4-diäthoxypentan ¹⁰⁴⁾, 0.2 g Ammonchlorid und 100 ml Diäthylenglykol-dimethyläther wurden 3 Stunden gekocht (Innentemp. 160°). Nach dieser Zeit waren nach DC nur noch Spuren von (20/2) nachweisbar. Nach dem Abkühlen auf 100° wurden 16 g (0.42 Mol) NaBH_4 zugegeben. Es wurde 2 Stunden bei 100° gerührt, dann blieb die dunkelbraune, zähe Lösung über Nacht bei Zimmertemp. stehen. Dann wurden unter Rühren 150 ml halbkonzentrierte HCl zugetropft. Die entstandene tiefrote Lösung wurde im Vakuum zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde mit 10 n NaOH alkalisch gemacht und mit Benzol extrahiert. Das nach Verjagen des Benzols erhaltene, dunkelgrüne Öl wurde in 300 ml Cyclohexan gelöst über eine Säule aus 200 g Al_2O_3 gegeben. Die Säule wurde erschöpfend mit

Cyclohexan eluiert. Die ersten Fraktionen des Eluates waren hellgelb (DC nur ein Fleck) und lieferten 35 g (A) eines hellgelben, zähen Öles. Die letzten Fraktionen waren grün gefärbt und lieferten nach Entfernen des Lösungsmittels 22 g (B) tiefgrünes Öl, das nach DC geringe Mengen mehrerer Nebenprodukte, jedoch kein Ausgangsprodukt enthielt. Gesamtausbeute 57 g (79 % d.Th.). Analytische Daten von A s. Tabelle. Salzbildung mit Naphthalin-1,5-disulfosäure wie unter 7.29.

7.32. 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5,8-dimethoxy-2-styryl-chinolin (22/11)

9 g (0.03 Mol) 6-Amino-5,8-dimethoxy-2-styryl-chinolin (20/14), 7.5 g (0.04 Mol) 1-Diäthylamino-4-äthoxy-penten-(3 bzw. 4) (33 a, b) ¹⁵⁷⁾ und 0.1 g NH_4Cl wurden während 15 Minuten auf 200° erhitzt und 5 Minuten bei 200° gehalten. Das abgekühlte Reaktionsgemisch, das nach DC nur noch Spuren von (20/14) enthielt, wurde in 200 ml trockenem THF ^{120k)} gelöst. Die Lösung wurde mit 1 g NaBH_4 versetzt und 30 Stdn. gekocht. Nach 5, 20 und 25 Stdn. Kochen wurden 0.5, 1.0 bzw. 2.0 ml Wasser zugefügt. Der Ansatz wurde mit 20 ml Eisessig versetzt und im Vakuum zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in 100 ml Wasser gelöst. Die filtrierte Lösung wurde mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Aus dem Chloroformextrakt wurden 12 g eines braunen Öles erhalten. Dieses wurde in 20 ml Benzol heiß gelöst. Beim Abkühlen kristallisierten 3.5 g (20/14) sehr rein aus. Die Mutterlauge wurde über eine Säule aus 100 g neutralem Al_2O_3 filtriert. Die Säule wurde anschließend mit 300 ml Benzol eluiert. Aus dem Benzol-Eluat wurden 3.0 g honigfarbenes Öl (22/11) (DC nur ein Fleck) er-

halten. Anschließend wurde die Säule mit Chloroform eluiert. Aus dem Chloroform-Eluat konnten weitere 1.5 g sehr reines (20/14) isoliert werden. Ausbeute an (22/11) 3 g = 23 % d. Th. (51 % d. Th. bezogen auf umgesetztes 20/14). Analytische Daten s. Tabelle 8. 14.

Salzbildung: Das von (22/11) nach 7. 29. hergestellte Naphthalin-1. 5-disulfonat, ein körniges, rotes Pulver, war sogar in heißem Wasser fast völlig unlöslich. Für die biologische Prüfung wurde das Dihydrochlorid hergestellt. Eine methanolische Lösung von (22/11) wurde mit 2 Äquivalenten HCl versetzt und i. Vak. eingengt. Das Dihydrochlorid von (22/11) wurde in Form violetter, glitzernder Plättchen erhalten.

7. 33. 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5. 8-dimethoxy-2-hydroxymethyl-chinolin (22/17)

1. 8 g (22/19) wurden in einer Mischung aus 15 ml konz. Salzsäure und 10 ml Wasser 10 Minuten gekocht. Nach dieser Zeit war kein (22/19) nach DC mehr nachweisbar. Der Ansatz wurde alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Aus dem Chloroformextrakt wurden 1. 4 g eines zähen, braunen Öles (22/17) erhalten. Analytische Daten s. Tabelle 8. 14. Salzbildung wie unter 7. 29.

7. 34-39. 5. 8-Dimethoxy-chinolin-aldehyde-(2) und daraus hergestellte Verbindungen

7. 34. 5. 8-Dimethoxy-2-formyl-chinolin (34/1) ⁸⁾

Eine heiße Lösung von 20. 3 g (0. 1 Mol) 5. 8-Dimethoxy-

chinaldin (17/2) in 100 ml Dioxan wurde mit einer Lösung von 12.2 g (0.11 Mol) frisch sublimierten SeO_2 ^{72, 119)} in 10 ml Wasser und 50 ml Dioxan versetzt. Die Mischung erhitze sich von selbst zum Sieden unter Abscheidung von Selen. Der Ansatz wurde eine Stunde gekocht. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemp. wurde vom abgeschiedenen Selen abfiltriert. Das gelbe Filtrat wurde i. Vak. eingengt. Der feste Rückstand wurde in 200 ml Benzol gelöst, die Benzollösung wurde über eine Säule aus 30 g neutralem Al_2O_3 filtriert. Aus dem Eluat wurden nach Entfernung des Benzols i. Vak. 14 g (64 % d. Th.) eines hellgelben Pulvers erhalten, das bei 114-116° schmolz. Eine Kristallisation einer Probe aus Äthanol/Wasser lieferte zitronengelbe, verfilzte Nadelchen, die unverändert bei 114-116° schmolzen. (Lit.⁸⁾ Schmp. 113°). Analytische Daten s. Tabelle 8.15.

Das Oxim (39/1) von (34/1) wurde durch 5 stündiges Kochen des Aldehyds (34/1) mit überschüssigem Hydroxylamin-hydrochlorid in Äthanol/Pyridin hergestellt. Aus DMF kristallisiert das Oxim in hellgelben Kristallen vom Schmp. 229-232° (Zers.). Analytische Daten s. Tabelle 8.15.

7. 35. 5.8-Dimethoxy-2-hydroxymethyl-chinolin (35/1)

Eine Lösung von 15 g (0.07 Mol) 5.8-Dimethoxy-2-formylchinolin (34/1) in 100 ml Dioxan wurde mit einer Lösung von 1.2 g (0.03 Mol) NaBH_4 in 5 ml H_2O versetzt. Die Mischung erwärmte sich unter starkem Schäumen auf 70°. Nach 15 Minuten wurde der Ansatz mit 20 ml Aceton und 100 ml Wasser versetzt und i. Vak. stark eingengt. Der dabei entstehende Kristallbrei wurde mit 300 ml Wasser verdünnt und abgenutscht. Das feuchte Rohprodukt wurde aus einer Mischung aus 30 ml Äthanol und 30 ml Wasser kristallisiert. Aus-

beute: 14 g (92 % d.Th.) farblose, verfilzte Kristalle vom Schmp. 113-114^o. Eine zur Analyse aus Benzol/Ligroin umkristallisierte Probe schmolz bei 116-119^o.

Auf die gleiche Weise wurde 5,8-Dimethoxy-4-hydroxymethyl-chinolin (35/2) aus (34/2) hergestellt. Analytische Daten s. Tabelle 8.15.

7.36. 5,8-Dimethoxy-2-acetoxymethyl-chinolin (36/1)

50 g 5,8-Dimethoxy-2-hydroxymethyl-chinolin (35/1) wurden mit 50 ml Acetanhydrid und 25 ml Pyridin 1 Stde. gekocht. Der Ansatz wurde auf Eis gegossen. Das dabei ausfallende Produkt wurde abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und aus einer Mischung aus 200 ml Äthanol und 200 ml Wasser kristallisiert. Ausbeute: 50 g (84 % d.Th.) gelbe Nadelchen vom Schmp. 106-109^o.

Auf die gleiche Weise wurde 5,8-Dimethoxy-4-acetoxymethyl-chinolin (36/2) aus (35/2) hergestellt. Analytische Daten s. Tabelle 8.15.

7.37. 5,8-Dimethoxy-(1-acetoxy-2-methyl-propyl)-chinolin (38/2)

Zu einer Lösung von Isopropylmagnesiumbromid (hergestellt unter N₂ aus 2 g Magnesium und 12 ml Isopropylbromid) in 50 ml Äther wurde bei -70^o eine Lösung von 3 g 5,8-Dimethoxy-2-formyl-chinolin (34/1) in 70 ml trockenem THF ^{120k}) unter Rühren während 45 Minuten zugetropft. Es wurde 5 Stdn. bei -70^o gerührt, dann blieb der Ansatz über Nacht bei Zimmertemp. stehen. Dann wurde eine

Lösung von 30 g NH_4Cl in 100 ml Wasser zugegeben. Die ätherische Phase wurde i. V. eingengt und lieferte 2 g eines roten Öles, das allen Kristallisationsversuchen widerstand. Es wurde mit 10 ml Pyridin und 10 ml Acetanhydrid 30 Minuten gekocht. Dieser Ansatz wurde i. V. zur Trockene eingengt. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen und über eine Säule aus 10 g Al_2O_3 gegeben. Aus dem Eluat wurde 1 g eines gelben Öles erhalten. Dieses wurde in 10 ml Ligroin gelöst. Nach mehrtägigem Stehen kristallisierten aus der Ligroinlösung zitronengelbe Kristalle (0.7 g 17 % d. Th.) vom Schmp. $100-101^\circ$. DC : Neben einem blau fluoreszierenden Hauptfleck ein zweiter, gelb fluoreszierender Fleck. Analytische Daten s. Tabelle 8. 15.

Auf die gleiche Weise wurde, ausgehend von Äthylmagnesiumbromid, (38/1) hergestellt. In einem auf die gleiche Weise mit Methylmagnesiumjodid durchgeführten Versuch konnte kein kristallines Reaktionsprodukt gefaßt werden.

7. 38. 5. 8-Dimethoxy-2-cyan-chinolin (40/1)

19 g Oxim (39/1) wurden in 40 ml Acetanhydrid über Nacht gekocht. Der Ansatz wurde in Wasser gegossen und mit Ammoniak neutralisiert. Das gelbe Präzipitat wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in 500 ml Benzol gelöst. Die benzolische Lösung wurde über eine Säule aus 100 g Al_2O_3 filtriert. Aus dem auf 100 ml eingengten Eluat wurden 12 g (68 % d. Th.) eines zitronengelben Pulvers vom Schmp. $144-146^\circ$ erhalten. Analytische Daten s. Tabelle 8. 15.

7.39. 6-Nitro-5.8-dimethoxy-2-cyan-chinolin (19/11)

Eine heiße Lösung von 24.8 g (0.1 Mol) von (19/1) in 200 ml Dioxan wurde mit einer Lösung von 12 g (0.108 Mol) SeO_2 (frisch sublimiert) ⁷²⁾ in 15 ml Wasser versetzt. Der Ansatz wurde eine Stunde gekocht, dann wurde vom abgeschiedenen Selen abfiltriert. Das Filtrat wurde mit 25 g $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ und 50 ml Pyridin versetzt, weitere 5 Stunden gekocht und dann in 1.5 Liter Wasser gegossen. Das ockerfarbene Präzipitat wurde abfiltriert, bei 100° getrocknet (25 g (39/2), Schmp. einer aus DMF krist., Probe $235-238^\circ$) und dann in 50 ml Acetanhydrid gekocht. Zu Beginn des Kochens lag eine dünnflüssige Suspension vor, nach 6 Stdn. Kochen hatten sich ein harter Kristallkuchen abgeschieden. Dieser wurde im Mörser zerrieben, das Pulver wurde mit Acetanhydrid und Benzol gewaschen. Eine Kristallisation aus 250 ml Chlorbenzol lieferte 8.1 g (39 % d. Th. bez. auf 19/1) goldgelbe Nadelchen vom Schmp. $246-248^\circ$. Analytische Daten s. Tabelle 8.15.

7.40-43. 5.8-Dimethoxy-2-styryl-chinoline und Derivate7.40. 5.8-Dimethoxy-2-styryl-chinolin (41/1)

20 g (0.1 Mol) 5.8-Dimethoxy-chinaldin (17/2), 13 g (0.12 Mol) Benzaldehyd und 0.1 g Zinkchlorid wurden im Ölbad erhitzt. Bei 150° setzte eine lebhafte Reaktion ein. Die Temp. wurde langsam weiter gesteigert und 30 Minuten bei 200° gehalten. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde in 200 ml Benzol aufgenommen. Die Benzollösung wurde unter Rühren mit 100 ml 2n HCl versetzt. Nach einstündigem Rühren wurde das ausgefallene, rote Hydrochlorid von (41/1)

abfiltriert, 3 mal mit Aceton gewaschen und aus 200 ml Wasser unter Zusatz von Aktivkohle kristallisiert. Ausbeute: 20 g (61 % d. Th.) hellrotes Pulver vom Schmp. $237-240^{\circ}$ (Zers.). Aus dem Hydrochlorid wurde mit NaOH die Base freigemacht, die aus Ligroin in leuchtend gelben Nadeln kristallisierte und bei $80-81^{\circ}$ schmolz. Analytische Daten s. Tabelle 8.16.

7.41. 6-Acetamino-5.8-dimethoxy-2-styrylchinolin (41/3)

15 g 6-Acetamino-5.8-dimethoxy-chinaldin (18/2), 20 g Benzaldehyd und 0.1 g Zinkchlorid wurden langsam auf 200° erhitzt und 30 Minuten bei 200° gehalten. Der Ansatz wurde in 100 ml Äthanol gegossen. Das nach längerem Stehen bei 0° ausfallende Produkt lieferte nach einer weiteren Kristallisation aus 200 ml Äthanol 12 g (60 % d. Th.) eines feinkristallinen, orangen Pulvers vom Schmp. $203-204^{\circ}$. Analytische Daten s. Tabelle 8.16.

7.42. 5.8-Dimethoxy-2.4-distyrylchinolin (41/2)

1 g 5.8-Dimethoxy-2.4-dimethyl-chinolin (17/6), 1.5 g Benzaldehyd und 1.5 ml Acetanhydrid wurden 24 Stunden gekocht. Der Ansatz wurde in 10 ml Methanol gegossen, mit verdünnter, wässriger NaOH alkalisch gemacht und mit 10 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde 2 Stunden mit 5 ml halbkonzentrierter Salzsäure gerührt. Das ausgefallene, rote Hydrochlorid von (41/2) wurde abfiltriert, gut mit Aceton gewaschen und durch Behandeln mit verdünnter NaOH in die freie Base übergeführt, die nach einer Kristallisation aus Äthanol bei $154-155^{\circ}$ schmolz. Ausbeute: 43 % d. Th. Analytische Daten s. Tabelle 8.16.

7. 43. 6-Acetamino-5.8-dimethoxy-2-phenäthyl-chinolin (18/10)

14 g 6-Acetamino-5.8-dimethoxy-2-styryl-chinolin (41/3) wurden in 200 ml Aceton mit 2 g vorhydriertem $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{BaSO}_4$ bei Normaldruck hydriert. Die theoretische H_2 -Menge wurde in einer Stunde aufgenommen, eine weitere H_2 -Aufnahme erfolgte äußerst langsam. Die vom Katalysator durch Zentrifugieren abgetrennte Reaktionslösung wurde i. V. eingengt. Der ölige Rückstand wurde in 50 ml Äthanol aufgenommen und lieferte 10 g (72 % d. Th.) eines hellgelben, feinkristallinen Pulvers vom Schmp. $157-158^\circ$. Analytische Daten s. Tabelle 8. 11.

7. 44-53. 5.8-Dimethoxy-chinolin-carbonsäuren-(2), Derivate und Decarboxylierung

7. 44. 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (19/12)

Eine heiße Lösung von 25 g (0.1 Mol) 6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinaldin (19/1) in 200 ml peroxidfreiem Dioxan wurde mit einer Lösung von 12 g (0.108 Mol) SeO_2 ⁷²⁾ in 20 ml Wasser versetzt, eine Stunde gekocht und filtriert. Das heiße Filtrat wurde mit einer Lösung von 38 g (0.22 Mol) AgNO_3 in 150 ml Wasser versetzt. Dabei bildete sich sofort ein dicker, gelber Niederschlag. Zu dieser Mischung wurde unter Rühren und Erwärmen im siedenden Wasserbad eine Lösung von 14 g (0.35 Mol) NaOH in 300 ml Wasser zugetropft. Nach zwei weiteren Stdn. Rühren bei $80-90^\circ$ wurde der Ansatz filtriert; der Silberschlamm wurde dreimal mit je 50 ml heißem Wasser nachgewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden mit 30 ml HCl angesäuert. Der dabei ausfallende orange Niederschlag wurde abfiltriert, gut mit

Wasser gewaschen und bei 100° getrocknet (14 g, 51 % d. Th.). Eine aus Glykolmonomethyläther kristallisierte Probe schmolz unter Zers. bei 206-209°. Analytische Daten s. Tabelle 8.12.

7.45. 5.8-Dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (43/1)

Durch Oxidation von 5.8-Dimethoxy-2-styryl-chinolin (41/1):

Eine eisgekühlte Lösung von 29 g (0.1 Mol) (41/1) in 500 ml Aceton wurde unter Rühren im Lauf von 2 Stdn. mit 45 g (0.28 Mol) feingepulvertem KMnO_4 versetzt. Anschließend wurde noch 2 Stdn. bei 0° gerührt, dann wurde der Ansatz filtriert. Der Braunstein-Schlamm wurde dreimal mit je 200 ml Wasser ausgekocht. Die vereinigten Aceton- und Wasser-Filtrate wurden i. V. auf 300 ml eingengt, mit Kohle aufgekocht, filtriert und mit Salzsäure angesäuert (pH 2). Nach kurzem Stehen fielen aus der Lösung gelbe Nadelchen (19g, 82 % d. Th.) aus, die bei 144-146° schmolzen. Eine aus Chlorbenzol umkristallisierte Probe schmolz bei 147-148°. Analytische Daten s. Tabelle 8.17.

7.46. 5.8-Dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (43/1)

Aus 4-Chlor-5.8-dimethoxy-2-äthoxycarbonyl-chinolin (14/9):

10 g (0.34 Mol) (14/9) wurden in einer heißen Lösung von 5 g KOH in 100 ml Methanol und 300 ml Wasser gelöst. Nach Zusatz von Raney-Nickel wurde bei Normaldruck und einer Temp. von 45° hydriert. Nach einer raschen Aufnahme von 900 ml (0.4 Mol) H_2 erfolgte eine weitere H_2 -Aufnahme nur noch äußerst langsam. Der Ansatz wurde filtriert, das heiße Filtrat wurde mit Salzsäure angesäuert. Dabei fielen gelbe

Nädelchen (7 g, 88 % d. Th.) vom Schmp. 140-142° aus. Eine aus Chlorbenzol umkristallisierte Probe schmolz bei 147-148°. Der Schmp. wurde durch beigemischtes, nach 7.45. hergestelltes Produkt nicht erniedrigt.

7.47. 6-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (12/14)

84 g (0.25 Mol) 6-Acetamino-4'-hydroxy-5.8-dimethoxy-2-äthoxycarbonyl-chinolin (12/12, Rohprodukt) wurden in 1 Liter kalte 0.5 n NaOH eingetragen. Nach 20 Minuten Rühren bei Zimmertemp. lag eine braune Lösung vor. Diese wurde nach Zusatz von Aktivkohle eine Stde. weitergerührt und filtriert. Das klare, braune Filtrat wurde mit 600 ml n.HCl angesäuert. Dabei entstand ein gelber Pudding. Dieser wurde zentrifugiert. Das abzentrifugierte (12/14) wurde in 500 ml Methanol suspendiert und eine Stde. gerührt. Dabei ging das anfangs lehmartige Produkt in eine körnige, gut filtrierbare Form über. Es wurde abfiltriert, mit Methanol gewaschen und bei 110° getrocknet (71 g, 93 % d. Th.), Schmp. 251-253° (Zers.). Analytische Daten s. Tabelle 8.5.

7.48. 5.8-Dimethoxy-chinolin (17/1)

20 g 5.8-Dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (43/1) wurden in einem weiten Reagenzglas erhitzt. Bei 180° setzte eine lebhaft Gasentwicklung ein, die nach 10 Minuten beendet war. Das Reaktionsprodukt, ein braunes Öl, wurde in 100 ml Benzol gelöst, die Benzollösung wurde über eine Säule aus 20 g neutralem Al_2O_3 filtriert. Die

Säule wurde mit 300 ml Benzol eluiert. Aus dem Eluat wurde nach Abdestillieren des Benzols im Vakuum ein hellgelbes Öl erhalten (14.5 g, 89 % d. Th.), das rasch durchkristallisierte. Schmp. $75-76^{\circ}$ (Lit.⁸⁴) $75-76^{\circ}$, auf anderem Wege hergestellt). Analytische Daten s. Tabelle 8.10.

7.49. 6-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin (12/1)

50 g 6-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (12/14) wurden in 200 ml siedendes Diphyl eingetragen. Nach beendeter Zugabe wurde noch 5 Minuten gekocht. Das beim Abkühlen auskristallisierende, braune Produkt wurde abfiltriert, gut mit Benzol gewaschen und aus 300 ml Wasser unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert. Es wurden 31 g (72 % d. Th.) eines hellgelben, kristallinen Pulvers vom Schmp. $269-271^{\circ}$ erhalten. Analytische Daten s. Tabelle 8.5.

7.50. 5.8-Dimethoxy-2-äthoxycarbonyl-chinolin (44/2)

40 g 5.8-Dimethoxy-chinolin-carbonsäure-(2) (43/1), 200 ml absolutes Äthanol und 20 ml konz. H_2SO_4 wurden 4 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Der Ansatz wurde auf Eis gegossen und mit Ammoniak neutralisiert. Das sich dabei abscheidende, gelbe Öl wurde mit Chloroform extrahiert. Nach Verjagen des Chloroforms lieferte es aus Benzol/Ligroin leuchtend gelbe Nadeln (30 g, 67 % d. Th.), die bei $97-98^{\circ}$ schmolzen. Analytische Daten s. Tabelle 8.17.

7. 51. 6-Nitro-5. 8-dimethoxy-2-methoxycarbonyl-chinolin (19/13)

Eine Lösung von 10 g (0.036 Mol) 6-Nitro-5. 8-dimethoxy chinolin-carbonsäure-(2) (19/12) in 200 ml Dioxan und 20 ml Methanol wurde unter Rühren mit 250 ml einer ätherischen Lösung von Diazmethan (hergestellt aus 25 g Nitrosomethylharnstoff ⁵⁴⁾) versetzt. Nach kurzer Zeit erstarrte die Mischung puddingartig. Der Ansatz blieb über Nacht stehen, dann wurde das gelbe, feinkristalline Produkt abfiltriert, mit Äther gewaschen und bei 100° getrocknet. Es wurden 8.5 g (81 % d. Th.) eines gelben Pulvers vom Schmp. 215-217° erhalten. Beigemengtes, nach 7.19. aus (44/1) hergestelltes (19/13) bewirkte keine Änderung des Schmp. Analytische Daten s. Tabelle 8.12.

7. 52. 3-Oxo-3-(5. 8-dimethoxy-chinolyl-(2)] -propionsäure-äthylester (45)

Zu einer siedenden Suspension von 6 g (0.26 Mol) Natrium in 100 ml Toluol wurden unter Rühren 15 ml absolutes Äthanol zuge tropft. Anschließend wurde 2 Stdn. gekocht, dann wurde eine Lösung von 23 g (0.09 Mol) 5. 8-Dimethoxy-2-äthoxycarbonyl-chinolin (44/2) in 23 g (0.26 Mol) Essigsäure-äthylester und 100 ml Toluol zuge tropft. Der Ansatz wurde unter Rühren 8 Stdn. gekocht, nach dem Abkühlen mit 150 ml 2n HCl versetzt und gerührt, bis sich die Phasen klar trennten. Die Toluolphase wurde über entwässertem Na₂SO₄ getrocknet und über eine Säule aus 40 g Al₂O₃ filtriert. Die Säule wurde mit 500 ml Benzol eluiert. Aus den Eluaten wurde ein gelbes Öl erhalten, das auf Zusatz von 25 ml heißem Äthanol leuchtend gelbe Kristalle (23 g, 86 % d. Th.) ergab, die bei 85-87° schmolzen. Analytische Daten s. Tabelle 8.17.

7. 53. 5. 8-Dimethoxy-2-acetyl-chinolin (46)

15 g (45) wurden in einer Lösung von 3 g KOH in 30 ml Methanol, 30 ml Pyridin und 500 ml H_2O über Nacht gekocht. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemp. wurde das ausgefallene, gelbe Produkt abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und bei 80° getrocknet (8.8 g, 77 % d. Th., Schmp. $153-154^{\circ}$). Eine Kristallisation aus Benzol/Ligroin steigerte den Schmp. auf $155-156^{\circ}$. Analytische Daten s. Tabelle 8.17.

7. 54-60. 5. 8-Dimethoxy-1. 2. 3. 4-tetrahydro-chinoline

7. 54. 5. 8-Dimethoxy-1-acetyl-1. 2. 3. 4-tetrahydro-chinolin (48)

80 g 5. 8-Dimethoxy-chinaldin (17/2), gelöst in 500 ml Methanol, wurden mit Raney-Nickel als Katalysator bei Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 18 Litern H_2 (theor. 17.6 l) in einer Woche blieb die Hydrierung stehen. Der Ansatz wurde filtriert und i. V. eingeeengt. Es hinterblieben 80 g eines gelblichen, nach DC einheitlichen Öles (47/1, analyt. Daten s. Tab. 8.18.). Dieses wurde mit 200 ml Acetanhydrid 2 Stdn. im siedenden Wasserbad erwärmt. Die Hauptmenge des überschüssigen Acetanhydrid wurde dann i. V. am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand, ein gelbes Öl wurde in $2n Na_2CO_3$ gegossen, nach Zusatz von 200 ml Chloroform wurde eine Stunde gerührt. Dann wurde die Chloroformphase abgetrennt und eingeeengt. Der Rückstand wurde in Benzol/Ligroin gelöst. Aus dieser Lösung schied sich beim Abkühlen (48) in großen, farblosen Prismen vom Schmp. $85-87^{\circ}$ ab. Ausbeute fast quantitativ. Analytische Daten s. Tabelle 8.18.

7. 55. 5. 8-Dimethoxy-1-äthyl-1. 2. 3. 4-tetrahydro-chinaldin (49)

40 g (0.16 Mol) (48) gelöst in 300 ml trockenem Äther wurden unter Rühren zu einer Suspension von 5 g (0.13 Mol) LiAlH_4 in 50 ml trockenem Äther getropft. Der Ansatz wurde anschließend über Nacht gekocht. Dann wurden nacheinander 5 ml H_2O , 5 ml 15% NaOH und 15 ml H_2O unter Rühren zugetropft. Von dem sich gebildeten, körnigen Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde i. V. eingeeengt und ergab 35 g eines braunen Öles (DC zwei Flecken gleicher Intensität). Dieses wurde mit 70 ml Acetanhydrid 30 Minuten gekocht. Das Acetanhydrid wurde i. V. entfernt, der Rückstand wurde mit 50 ml Methanol aufgeköcht und wieder i. V. vom Lösungsmittel befreit. Der zähe, braune Rückstand wurde in 100 ml Chloroform gelöst. Die Chloroformlösung wurde 5 mal mit je 50 ml 2n HCl ausgeschüttelt. Die vereinigten HCl-Phasen wurden 2 mal mit je 30 ml CHCl_3 ausgeschüttelt, dann mit NaOH alkalisch gemacht und mit Benzol ausgeschüttelt. Die Benzollösung wurde über eine Säule aus 25 g Al_2O_3 filtriert. Aus dem Eluat wurden 19 g (50 % d. Th.) eines leicht gelbstichigen, nach DC einheitlichen Öles (49) erhalten. Analytische Daten s. Tabelle 8.18.

Aus den vereinigten Chloroformphasen konnten 12 g (48) zurückgewonnen werden.

7. 56. 6-Acetamino-5. 8-dimethoxy-1-äthyl-1. 2. 3. 4-tetrahydro-chinaldin (52/4)

Zu einer eiskühlten Lösung von 13 g (0.055 Mol) (49) in 60 ml halbkonz. HCl wurde unter Rühren eine Lösung von 5 g (0.07 Mol) NaNO_2 in 20 ml H_2O getropft. Anschließend wurde 30 Minuten

gerührt, dann mit Sodalösung alkalisch gemacht und 4 mal mit Äther ausgeschüttelt. Das nach Verjagen des Äthers erhaltene, dunkelbraune Öl (14 g) wurde in Benzol gelöst über eine Säule aus 30 g Al_2O_3 gegeben. Das aus dem Eluat erhaltene, hellbraune Öl (DC, Pyridin, Cyclohexan 1 + 9 : hRf 40 intensiv oranger Fleck, neben wenig (49) hRf 73 und drei weiteren Flecken hRf 19, 26, 57) widerstand allen Kristallisationsversuchen, es lieferte auch kein kristallines Pikrat. Es wurde daher in 100 ml Methanol mit Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert. Der farblose Hydrieransatz färbte sich bei Luftzutritt sofort violett. Er wurde nach Abfiltrieren des Katalysators i. V. eingengt. Das zurückbleibende, violette Öl wurde mit 50 ml Acetanhydrid 30 Minuten im siedenden Wasserbad erwärmt. Das nach Entfernen des überschüssigen Acetanhydrids i. V. zurückbleibende Öl lieferte beim Digerieren mit Ligroin 12 g eines olivfarbenen Pulvers. Dieses wurde in Benzol über eine Säule aus 30 g Al_2O_3 gegeben. Das Eluat wurde stark eingengt und heiß mit Ligroin versetzt. Beim Abkühlen schieden sich farblose Kristalle (7g, 43 % d. Th.) vom (52/4) ab, die bei 111-112° schmolzen. Analytische Daten s. Tabelle 8.18.

7. 57. 6-Amino-5.8-dimethoxy-1-äthyl-1.2.3.4-tetrahydro-
chinaldin (53)

5 g (52/4) wurden in 20 ml halbkonzentrierter HCl 10 Minuten gekocht. Die abgekühlte Lösung wurde mit Ammoniak neutralisiert und mit Benzol extrahiert. Nach Verjagen des Benzols wurde (53) in Form eines hellgelben Öles erhalten, das sich an der Luft sehr schnell dunkel färbte (analytische Daten s. Tabelle 8.18.). Es wurde sofort nach 7.29. zu (22/25) verarbeitet (s. Tab. 8.14.).

7. 58. 6-Acetamino-5. 8-dimethoxy-1-methyl-1. 2. 3. 4-tetrahydro-chinaldin (52/3)

Eine Lösung von 10 g (0.04 Mol) 6-Acetamino-5. 8-dimethoxy-chinaldin (18/2) in 30 ml Nitrobenzol und 10 ml Dimethylsulfat wurde 48 Stdn. auf 110° erwärmt. Nach dieser Zeit war nach DC kein (18/2) mehr nachweisbar, und es hatte sich aus der anfangs homogenen Lösung ein zähes, rotes Öl abgeschieden. Der Ansatz wurde mit 100 ml H_2O und 50 ml Benzol versetzt und gut durchgeschüttelt. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, 2 mal mit Benzol ausgeschüttelt und nach Zusatz von Aktivkohle filtriert. Das rote Filtrat wurde mit 5 g $NaHCO_3$ versetzt und nach Zusatz von Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert. Die Hydrierung blieb nach Aufnahme von 1.5 Liter H_2 stehen. Der Ansatz wurde filtriert, das Filtrat wurde mit Na_2CO_3 versetzt und mit Benzol ausgeschüttelt. Aus der Benzollösung wurde ein braunes Öl erhalten. Dieses wurde mehrmals mit insgesamt 500 ml Ligroin ausgekocht. Die Ligroinlösung wurde über eine Säule aus 30g Al_2O_3 filtriert. Nach längerem Stehen schieden sich aus dem eingeeengten Eluat farblose Nadeln ab (2.4 g, 22 % d.Th.), die bei $124-126^{\circ}$ schmolzen. Analytische Daten s. Tabelle 8. 18.

7. 59. 6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5. 8-dimethoxy-1. 2. 3. 4-tetrahydro-chinaldin (22/24)

12 g (22/2) wurden in 200 ml Methanol mit Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert. Die Hydrierung blieb nach einer Aufnahme von 1.6 Liter H_2 in 24 Stdn. stehen (theor. 1.5 l), nach DC war kein (22/2) mehr nachweisbar. Der Ansatz wurde filtriert und i. V. eingengt. Der Rückstand, ein gelbes Öl, wurde in Cyclohexan über eine Säule

le aus 30 g Al_2O_3 gegeben. Aus dem Eluat wurden nach Verjagen des Lösungsmittels i. V. 10.3 g (85 % d. Th.) eines hellgelben, dickflüssigen Öles erhalten, das sich an der Luft allmählich braun färbte. Analytische Daten s. Tabelle 8.14.

(22/24) wurde nach 7.29. in das Naphthalin-1.5-disulfonat überführt, ein lockeres, violettstichiges Pulver.

7.60. 5.8-Dimethoxy-2-äthoxycarbonyl-1.2.3.4-tetrahydro-
chinolin (47/2)

5 g (0.017 Mol) 4-Chlor-5.8-dimethoxy-2-äthoxycarbonylchinolin (14/9) wurden in einer Lösung von 150 ml absolutem Äthanol und 3 ml Triäthylamin mit Raney-Nickel, das durch mehrmaliges Waschen mit abs. Äthanol von anhaftendem Wasser befreit worden war, bei Normaldruck hydriert. Die Hydrierung blieb nach Aufnahme von 1.4 Liter H_2 in 12 Stdn. stehen. Die anfangs intensiv grün fluoreszierende Lösung war farblos geworden und fluoreszierte nicht mehr, nach DC war nur ein nicht fluoreszierender Fleck zu erkennen. Der Ansatz wurde nach Abfiltrieren des Katalysators i. V. eingeengt. Der Rückstand wurde in Benzol aufgenommen. Aus der Benzollösung kristallisierte nach Zusatz von Ligroin (47/2) in gelben Kristallen, die bei $66-67^\circ$ schmolzen (nicht titrierbar in Acetanhydrid). Analytische Daten s. Tabelle 8.18.

7. 61-64. 6-Amino-5-methoxy-chinolin (59) und Vorstufen7. 61. 2. 5-Dibrom-4-nitro-anilin (55)

Zu einer auf 0° abgekühlten Lösung von 120 g (0.41 Mol) 2. 5-Dibrom-acetanilid ¹⁷³⁾ in 500 ml konz. H_2SO_4 wurde unter Rühren eine Mischung von 35 ml HNO_3 (65 %) und 100 ml konz. H_2SO_4 getropft. Der Ansatz wurde noch eine Stunde gerührt und dann auf Eis gegossen. Das ausfallende 2. 5-Dibrom-4-nitro-acetanilid (Schmp. des Rohproduktes $167-173^{\circ}$) wurde abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen und mit einer Lösung von 100 g NaOH in 1.5 l Wasser eine Stde. unter Rühren im siedenden Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das gelbe Produkt (55) abfiltriert, sehr gut mit Wasser gewaschen und aus 400 ml Glykolmonomethyläther umkristallisiert. Ausbeute: 100 g (82 % d. Th.), Schmp. $179-181^{\circ}$ (Lit. ⁷⁷⁾ $174-175^{\circ}$, auf anderem Wege hergestellt).

Eine Probe von (54) wurde mit SnCl_2/HCl zum 2. 5-Dibrom-phenylendiamin-(1.4) reduziert. Dieses schmolz bei $178-183^{\circ}$ (Lit. ⁷⁷⁾ $183-184^{\circ}$).

7. 62. 5. 8-Dibrom-6-nitro-chinolin (56)

Zu einer im Ölbad auf 125° erwärmten Mischung von 206 g (0.7 Mol) 2. 5-Dibrom-4-nitro-anilin (55), 210 g (1.5 Mol) Arsen-säure und 180 ml Glycerin wurden unter Rühren 115 ml konz. H_2SO_4 im Lauf von 3 Stdn. zugetropft. Anschließend wurde die Reaktionstemp. im Lauf einer Stde. auf 145° gesteigert und drei Stdn. auf dieser Höhe gehalten. Der Ansatz wurde auf Eis gegossen und mit Ammoniak neutralisiert. Das ausgefallene Produkt wurde abzentrifugiert, dreimal mit

je 1 Liter Wasser und 2 mal mit je 500 ml Aceton je 1/2 Stde. gerührt und jeweils anschließend abzentrifugiert. Das nach dieser Behandlung zurückbleibende, braune Pulver wurde mit 2 Liter CHCl_3 ausgekocht. Aus der filtrierten, eingeengten CHCl_3 -Lösung fielen hellbraune Kristalle aus (155 g, 67 % d. Th.), die bei $155-160^\circ$ schmolzen. Eine Kristallisation einer Probe aus Benzol lieferte hellgelbe, würfelförmige Kristalle vom Schmp. $159-161^\circ$. Analytische Daten s. Tabelle 8.12.

7.63. 8-Brom-6-nitro-5-methoxy-chinolin (57)

100 g (0.3 Mol) 5.8-Dibrom-6-nitro-chinolin (56) wurden in einer Lösung von 11.5 g (0.5 Mol) Natrium in 2 Liter abs. Methanol 4 Stdn. gekocht. (Während des Kochens wurde stündlich in einer entnommenen Probe der Bromid-Gehalt bestimmt. Bereits nach 2 Stdn. waren über 80 % des Broms in 5- abgespalten). Der i. V. auf 700 ml eingeengte Ansatz wurde in eine Mischung aus 100 ml Eisessig und 1 Liter Wasser gegossen. Das ausfallende, gelbe Produkt wurde abfiltriert, gut mit Wasser gewaschen, getrocknet (62 g, Schmp. $130-145^\circ$) und aus 300 ml Benzol umkristallisiert. Ausbeute: 50 g, 58 % d. Th., gelber, würfelförmiger Kristalle vom Schmp. $155-156^\circ$. Analytische Daten s. Tabelle 8.12.

7.64. 6-Amino-5-methoxy-chinolin (59)

15 g 8-Brom-6-nitro-5-methoxy-chinolin (57) wurden in 300 ml heißem Methanol suspendiert. Nach Zusatz einer Spatelspitze Raney-Nickel wurde unter Rühren eine Mischung aus 30 ml Hydrazin-

hydrat (80 %) und 70 ml Methanol zugetropft. Anschließend wurde nach Zusatz einer weiteren Spatelspitze Raney-Nickel noch eine Stunde gekocht. (Beim Abkühlen des Ansatzes kristallisierte 8-Brom-6-amino-5-methoxy-chinolin (58) aus, das nach einer Kristallisation aus Methanol bei 165-167^o schmolz. Apalyt. Daten s. Tabelle 8.13.). Eine potentiometrische Bromid-bestimmung in einer Probe des Ansatzes ergab, daß etwa 50 % des Broms abgespalten waren. Zur Vervollständigung der Bromabspaltung wurde der Ansatz heiß filtriert, mit frischem Raney-Nickel und mit 5 g KOH versetzt und bei Normaldruck hydriert. Nach einer Aufnahme von 700 ml H₂ blieb die Hydrierung stehen. Der Ansatz wurde filtriert und i. V. eingeeengt. Der Rückstand wurde mit heißem Benzol extrahiert. Aus der über eine Al₂O₃-Säule (10 g) filtrierten Benzollösung wurden 6 g (65 % d. Th.) farbloser Kristalle von (59) erhalten, die bei 107-108^o schmolzen. Analytische Daten s. Tabelle 8.13.

8. Tabellarische Zusammenstellung der hergestellten Verbindungen

In den folgenden Tabellen 8. 1-18. sind die im Rahmen der vorliegenden Arbeit hergestellten Verbindungen zusammengestellt. Die Tabellen sind alle nach dem gleichen Schema aufgebaut und enthalten in den Spalten 1- 12 folgende Angaben:

Tabelle 8. --.

Nr.	Chemischer Name	Ausgangs- produkt	Herstellungs- methode	Ausbeute	Schmp.	krist. aus	DC		Nachweis	Summen- formel	Mol. Gew.		HNP in Acetonitril	pK _s
							1.	2.			ber.	gef.		
1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)			9)	10)		11)	12)

- 1) Nr. der Verbindung: jede Verbindung hat eine Nr. z.B. 17/2, die Zahl vor dem Querstrich gibt die Formelnummer in den Formelschemen an; Formelschema 5.1: 1 - 23; Formelschema 5.2: 34 - 46; Formelschema 5.3: 47 - 53; Formelschema 5.4: 54 - 59.
- 2) Chemischer Name der Verbindung.
- 3) Ausgangspunkt für die Synthese, Nr. s. unter 1).
- 4) Herstellungsmethode, beschrieben in Kapitel 7.
- 5) Ausbeute in % der Theorie bezogen auf das Ausgangsprodukt 3). Die in den Tabellen aufgeführten Verbindungen sind im Lauf von 5 Jahren hergestellt worden. Es ist wahrscheinlich, daß in vielen Fällen die Ausbeuten bei einer Wiederholung der Synthese höher liegen würden.

- 6) Schmp.: Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert, sie wurden in einem Kupferblock nach Lindström bestimmt.
- 7) krist. aus: Angabe des Lösungsmittels, aus dem die Analysenprobe kristallisiert wurde. Die Abkürzungen bedeuten:

A	Äthanol 96 %	G	Glykolmonomethyläther
Aa	absolutes Äthanol	H	Cyclohexan
B	Benzol	I	Isopropanol
C	Chlorbenzol	L	Ligroin (Kp. 90-100°)
D	Dimethylformamid	M	Methanol
E	Eisessig	T	Toluol
		W	Wasser

Fehlt eine Lösungsmittelangabe hinter dem Schmp., so handelt es sich um ein Rohprodukt, das für die Weiterverarbeitung nicht weiter gereinigt werden mußte.

- 8) DC: Dünnschicht-Chromatographie. Alle Analysen erfolgten auf 20 x 20 cm² Glasplatten, die mit Kieselgel G nach E. Stahl der Firma E. MERCK A.G., Darmstadt, beschichtet waren. Die Chromatogramme wurden entwickelt in luftdicht verschlossenen Glasküvetten, deren Wände mit Filterpapier ausgekleidet waren, dadurch ist eine Lösungsmittel-gesättigte Atmosphäre gewährleistet, die Ergebnisse werden besser reproduzierbar¹⁶¹⁾. Die Angabe der Steighöhen der Substanzen erfolgt in Form der hRf-Werte¹⁶¹⁾ = Rf x 100. Zur Entwicklung der Chromatogramme dienten folgende Lösungsmittelgemische:

1. Benzol 80 ml, Pyridin 20 ml
2. Benzol 90 ml, Diäthylamin 10 ml
3. Benzol 60 ml, Pyridin 20 ml, Methanol 20 ml
4. Benzol 50 ml, Eisessig 25 ml, Methanol 25 ml

Nachweis: Die entwickelten Chromatogramme wurden unter UV-

Bestrahlung im Fluotest-Gerät der Quarzlampen Ges. m. b. H., Hanau, betrachtet, fluoreszierende Flecken wurden umrandet. Anschließend wurden die Platten mit einer 0.04 proz. Na-Fluoreszein-Lösung besprüht und erneut unter UV-Bestrahlung betrachtet. Nicht fluoreszierende Flecken erscheinen dabei als dunkle Flecken (Fluoreszenzlöschung) auf hellgrün fluoreszierendem Untergrund. Die in der Spalte Nachweis benützten Abkürzungen bedeuten:

bf	blaue Fluoreszenz	fl	farbloser Fleck, Löschung der Fluoreszenz
gf	gelbgrüne Fluoreszenz		
gef	gelbe Fluoreszenz	gl	gelbgrüner Fleck, Löschung der Fluoreszenz
brf	bräunliche Fluoreszenz	gel	gelber Fleck, Löschung der Fluoreszenz
		br	braun, keine Fluoreszenz

9) Summenformel.

- 10) Mol. -Gew.: Die berechneten Molekular- bzw. Äquivalentgewichte sind auf eine Stelle nach dem Komma angegeben, die letzte Stelle ist aufgerundet. Die gefundenen Äquivalentgewichte wurden, sofern nichts anderes angegeben ist, durch Titration in Eisessig mit 0.1 n HClO_4 in Dioxan bestimmt (s. 6.2.3.).

Über 100° schmelzende Substanzen wurden vor der Analyse mehrere Stunden bei 100° getrocknet, unter 100° schmelzende Substanzen 24 Stunden i. Vak. über P_2O_5 entweder bei Zimmertemp. oder bei einer um 20° unter dem Schmp. liegenden Temp. (Trockenpistole).

- 11) HNP : Halb-Neutralisations-Potential in Acetonitril, Bestimmung s. 6.5.4.

- 12) pK_s : pK_s -Wert in Wasser, Bestimmung s. 6.5.3.

Tabelle 8.1.

Carbonylverbindungen (4), (4a), (4b)

Nr.	Verbindung	Literatur
4/1	Acetessigester	a)
4/2	Propionylessigsäure-äthylester	20
4/3	Butyrylessigsäure-äthylester	71, 119
4/4	Hexanoylessigsäure-äthylester	71
4/5	Octanoylessigsäure-äthylester	71
4/6	Benzoylessigsäure-äthylester	a)
4/7	4-Methoxy-acetessigsäure-äthylester	113
4/8	4-Methoxy-2-methyl-acetessigsäure-äthylester	7.1.
4/9	4.4.4-Trifluor-acetessigsäure-äthylester	65, 166
4/10	2-Methyl-acetessigsäure-äthylester	29
4/11	2-Heptyl-acetessigsäure-äthylester	30
4/12	Oxalessigester	55, 178
4/13	2-Oxal-propionsäure-diäthylester	120 a
4/14	2-Propionyl-buttersäure-äthylester	6
4/15	Cyclohexanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester	120 b
4/16	Diketen	120 d
4a/1	Pentandion-(2.4), Acetylaceton	a)
4a/2	3-Methyl-pentandion-(2.4)	32a, 92
4b/1	Crotonaldehyd	a)
4b/2	Zimtaldehyd	a)

a) käufliche Präparate

Tabelle 8.2.

Kondensationsprodukte aus 2.5-Dimethoxy-anilin (1) und 1.3-Dicarbonylverbindungen (4), (4a)

Nr. Substituenten	3-(2.5-Dimethoxy-anilino)- acrylsäure-äthylester	1.3-Dicar- bonylverb.	Herstell. Methode	Ausbeute %	Schmp. °C	Krist. Aus	DC hRf 1. 2. 3.	Nachweis	Summen- formel	Mol.-Gew. ber. gef.
7/1 3-Methyl		4/1	7.2.	82	64-66	Aa	70 72 86	f1	C ₁₄ H ₁₉ NO ₄	265.3 269
7/2 2.3-Tetramethylen		4/15	7.2.	62	60-61	Aa	75 74 88	f1	C ₁₇ H ₂₃ NO ₄	305.4 306
5/1 2-(2.5-Dimethoxy-anilino)- penten-(2)-on-(4)		4a/1	7.2.	84	49-51	Aa	75	f1	C ₁₃ H ₁₇ NO ₃	235.3
5/2 2-(2.5-Dimethoxy-anilino)- 3-methyl-penten-(2)-on-(4)		4a/2	7.2.	70	78-81	M	63 61 77	f1	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	249.3 249
9/1 Acetessigsäure- (2.5-dimethoxy-anilid)	a)	4/1	7.5. 7.6.	81 90	72-73	A	50 27 72	f1	C ₁₂ H ₁₅ NO ₄	237.3 244 d)
9/2 2-Methyl-acetessigsäure- (2.5-dimethoxy-anilid)		4/10	7.5.		Öl c)				C ₁₃ H ₁₇ NO ₄	251.3
9/3 2-Chlor-acetessigsäure- (2.5-dimethoxy-anilid)			7.7.	81	69-73	L	65 0 77	f1	C ₁₂ H ₁₄ ClNO ₄	271.7 e)

a) Lit. 82) Schmp. 67-68°; b) Lit. 101) Schmp. 55°; c) Rohprodukt, als solches weiter-
verarbeitet; d) titriert in Acetanhydrid, sehr schleppender Umschlag; e) nicht titrier-
bar in Acetanhydrid.

Tabelle 8.3.

Kondensationsprod. aus 4-Acetamino-2,5-dimethoxy-anilin (2) und 1,3-Dicarbonylverb. (4), (4a)

Nr.	Substituenten	1,3-Dicar- bonylverb.	Herstell. Methode	Ausbeute %	Schmp. °C	Krist. aus	DC hRf 1. 2. 3.	Nachweis	Summen- formel	Mol.-Gew. ber. gef.
8/1	3-Methyl	4/1	7.2. 65	65	123-26	Aa	48 56 83	f1	$C_{16}H_{22}N_2O_5$	322.4 323
8/2	3-Äthyl	4/2	7.4. 70	70	145-46	BL	52 56 84	f1	$C_{17}H_{24}N_2O_5$	336.4 342
8/3	3-Propyl	4/3	7.2. 50	50	70-75	Aa			$C_{18}H_{26}N_2O_5$	350.4 360
8/4	3-Pentyl	4/4	7.4. 65	65	98-100	B	56 58 90	f1	$C_{20}H_{30}N_2O_5$	378.5 381
8/5	3-Methoxymethyl	4/7	7.2. 77	77	125-26	Aa	46 53 83	f1	$C_{17}H_{24}N_2O_6$	352.4 345
8/6	3-Äthoxycarbonyl	4/12	7.2. 78	78	136-37	A	50 46 77	gel	$C_{18}H_{24}N_2O_7$	380.4 a)
8/7	2,3-Dimethyl	4/10	7.3. 75	75	124-26	BL	50 53 81	f1	$C_{17}H_{24}N_2O_5$	336.4 340
8/8	2,3-Tetramethylen	4/15	7.2. 65	65	162-64	A	52 58 88	f1	$C_{19}H_{26}N_2O_5$	362.4 360
8/9	2-Methyl-3-methoxymethyl	4/8	7.4. 70	70	122-24	BL	46 58 88	f1	$C_{18}H_{26}N_2O_6$	366.4 376
8/10	2-Methyl-3-äthoxycarbonyl	4/13	7.3. 75	75	138-41	B	52 56 77	gel	$C_{19}H_{26}N_2O_7$	394.4 a)
6/1	2-(4-Acetamino-2,5-dimethoxy-anilino)- penten-(2)-on-(4)	4a/1	7.3. 65	65	139-42	B	37 39 67	gel	$C_{15}H_{20}N_2O_4$	292.3 292
10/1	Acetessigsäure- (4-acetamino-2,5-dimethoxy-anilid)	4/16	7.6. 71	71	191-96	B	28 11 66	f1	$C_{14}H_{18}N_2O_5$	294.3 a)

a) nicht titrierbar in Acetanhydrid

Tabelle 8.4.

4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinoline (11)

Nr.	4-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin Substituenten	Aus- pro- dukt	He- thyl- st	Ausb.	Schmp. °C	DC hRf b) 3.	Summen- formel	Mol.-Gew. ber. gef.	HNP in CH ₃ CN
11/1	2-Methyl a)	7/1 4/1 4/1	7.8. 7.10. 7.11.	85 72 78	213-16 W	33 bf	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	219.2 218	425
11/2	3-Methyl	43/2	7.49.	55	250-55 G	45 bf	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	219.2 219	435
11/3	2-Äthyl	4/2	7.10.	53	198-200 W	41 bf	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃	233.3 236	420
11/4	2-Heptyl	4/5	7.10.	50	96-98 AW	58 bf	C ₁₈ H ₂₅ NO ₃	303.4 308	415
11/5	2-Phenyl	4/6	7.11.	84	142-43 A	52 gf	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃	281.3 286	485
11/6	2-Trifluormethyl	4/9	7.10.	68	160-63	71 gf	C ₁₂ H ₁₀ F ₃ NO ₃	273.2 271 b)	950
11/7	2-Äthoxycarbonyl c)	4/12	7.9.	76	148-50 W	58 brf	C ₁₄ H ₁₅ NO ₅	277.3 279	600
11/8	2.3-Dimethyl	4/10	7.10.	68	220-22 M	57 bf	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃	233.3 232.7	375
11/9	2.3-Diäthyl	4/14	7.10.	40	204-6 A	62 bf	C ₁₅ H ₁₉ NO ₃	261.3 258	375
11/10	2.3-Tetramethylen	4/15	7.10.	60	212-14 A	57 bf	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃	259.3 260	385
11/11	2-Methyl-3-heptyl	4/11	7.10.	46	130-32 AW	68 bf	C ₁₉ H ₂₇ NO ₃	317.4 322	365
11/12	2-Äthoxycarbonyl-3-methyl	4/13	7.9.	92	159-61 A	75 gf	C ₁₅ H ₁₇ NO ₅	291.3 289	575

a) Lit. 83) Schmp. 210-11°; b) in allen anderen Lösungsmittelgemischen bleiben die meisten Substanzen dieser dieser Tab. am Start sitzen; c) Lit. Schmp. 152-53° 27), 139-43° 84).

Tabelle 8.5.
6-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinoline (12)

Nr.	6-Acetamino-4-hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin Substituenten	Ausg. produkt	Herst. Methode	Ausb. %	Schmp. °C	Krist. +	DC hRf 5. 2.	Summen- formel	Mol.-Gew. ber. gef.	HNP in CH ₃ CN
12/1		12/14	7.49.	70	269-71	W	40 0 bf	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄	262.3	262
12/2	2-Methyl	8/1	7.8.	87	280-85	W	40 0 bf	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	276.3	279
12/3	3-Methyl	12/15	7.49.	93	240-45	M	50 0 bf	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	276.3	275.5
12/4	2-Äthyl	8/2	7.8.	89	230-34	W	50 0 bf	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	290.3	294
12/5	2-Propyl	8/3	7.8.	87	172-73	W	57 0 bf	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄	304.4	305.5
12/6	2-Pentyl	8/4	7.8.	57	175-78	B	60 8 bf	C ₁₈ H ₂₄ N ₂ O ₄	332.4	334
12/7	2-Heptyl	4/5	7.9.	36	163-65	BL	67 10 bf	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₄	360.5	365
12/8	2.3-Dimethyl	8/7	7.8.	83	263-65	W	57 8 bf	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	290.3	289.5
12/9	2-Methyl-3-heptyl	4/11	7.9.	70	217-18	B	75 16 bf	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₄	374.5	375
12/10	2-Methoxymethyl	8/5	7.8.	70	192-94	C	44 0 bf	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₅	306.3	307
12/11	2-Methoxymethyl-3-methyl	8/9	7.8.	69	206-8	W	55 11 bf	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₅	320.4	321
12/12	2-Äthoxycarbonyl	8/6	7.8.	80	201-4	W	55 0 gef	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₆	334.3	332
12/13	2-Äthoxycarbonyl-3-methyl	8/10	7.8.	86	200-5	A	65 11 gef	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₆	348.4	347
12/14	2-Carboxy	12/12	7.47.	93	253 Zers.		4.:60 gel	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆	306.3	315
12/15	2-Carboxy-3-methyl	12/13	7.47.	87	205 Zers.		4.:60 gel	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₆	320.3	327

Tabelle 8.6.

2-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinoline (13)

Nr.	2-Hydroxy-5.8-dimethoxy-chinolin Substituenten	Ausgangs- produkt - Herstell. - Methode	Ausbeute %	Schmp. °C	Krist. aus	DC hRf 3. 2.	Nachweis	Summen- formel	Mol.-Gew. b) ber. gef.	HNP in CH ₃ CN
13/1	4-Methyl a)	9/1 7.10. 94 7.12. 84		182-84	AW	60 25 bf		C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	219.2 220	775
13/2	3.4-Dimethyl	9/2 7.12. 25		180-84	I	70 bf		C ₁₃ H ₁₅ NO ₃	233.3 233	825
13/3	3-Chlor-4-methyl	9/3 7.12. 83		214-17	G	71 gef		C ₁₂ H ₁₂ ClNO ₃	253.7 256	950

a) Lit. 82) Schmp. 180-81°; b) titriert in Acetanhydrid, in Eisessig nicht titrierbar.

Tabelle 8.7.
4-Chlor-5.8-dimethoxy-chinoline (14)

Nr.	4-Chlor-5.8-dimethoxy-chinolin Substituenten	Ausgangsmaterial	Herstell.-Methode	Ausbeute %	Schmp. °C	Krist. aus	DC hRf 1. 2.	Summenformel	Mol.-Gew. ber. gef.	HNP in CH ₃ CN
14/1	2-Methyl a)	11/1	7.13.	92	122-24	BL	50 50 b)	C ₁₂ H ₁₂ ClNO ₂	237.7 239	510
14/2	3-Methyl	11/2	7.13.	75	134-35	BL	44 44 b)	C ₁₂ H ₁₂ ClNO ₂	237.7 238	535
14/3	2.3-Dimethyl	11/8	7.14.	80	176-77	B	55 55 b)	C ₁₃ H ₁₄ ClNO ₂	251.7 251.5	500
14/4	2-Äthyl	11/3	7.14.	75	86-88	BL	58 53 b)	C ₁₃ H ₁₄ ClNO ₂	251.7 253	535
14/5	2.3-Diäthyl	11/9	7.14.	80	102-4	M	63 59 b)	C ₁₅ H ₁₈ ClNO ₂	279.8 277.5	510
14/6	2.3-Tetramethylen	11/10	7.14.	73	142-44	A	56 54 b)	C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₂	277.8 275	480
14/7	2-Phenyl	11/5	7.14.	88	134-35	BL	67 60 gf	C ₁₇ H ₁₄ ClNO ₂	299.8 298	655
14/8	2-Trifluormethyl	11/6	7.15.	94	104-7	A	57 57 gf	C ₁₂ H ₉ ClF ₃ NO ₂	291.7 292 c)	950
14/9	2-Äthoxycarbonyl	11/7	7.14.	60	156-57	B	53 66 gf	C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₄	295.7 298 c)	780
14/10	2-Äthoxycarbonyl-3-methyl	11/12	7.14.	57	118-20	A	59 73 gf	C ₁₅ H ₁₆ ClNO ₄	309.8 306 c)	750

a) Lit. 26) Schmp. 122-23°; b) diese Substanzen zeigen ein eigenartiges Verhalten, bei UV-Bestrahlung fluoreszieren sie nicht, nach Besprühen der Platte mit Na-Fluoreszein fluoreszieren sie jedoch intensiv hellblau; c) titriert in Acetanhydrid.

Tabelle 8.8.
4-Chlor-6-acetamino-5,8-dimethoxy-chinoline (15)

Nr.	4-Chlor-6-acetamino-5,8-dimethoxy-chinolin Substituenten	Ausgangs- produkt	Herstell- methode	Ausbeute %	Schmp. °C	Krist. aus	DC		Nachweis	Summen- formel	Mol.-Gew.		HNP in CH ₃ CN
							1.	2. 3.			ber.	gef.	
15/1		12/1	7.15.	75	195-97	T	23	24 67	f1	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₃	280.7	278	585
15/2	2-Methyl	12/2	7.14.	65	185-88	B	29	27 70	f1	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	294.7	295	540
15/3	3-Methyl	12/3	7.15.	77	202-5	B	28	25 67	f1	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₃	294.7	292	560
15/4	2-Äthyl	12/4	7.14.	78	134-36	BL	37	35 68	f1	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	308.8	308.5	545
15/5	2-Propyl	12/5	7.14.	90	141-43	BL	39	38 68	f1	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	322.8	322	550
15/6	2-Heptyl	12/7	7.15.	70	98-99	L		46 84	f1	C ₂₀ H ₂₇ ClN ₂ O ₃	378.9	382	560
15/7	2-Methoxymethyl	12/10	7.15.	55	165-66	B	30	27	f1	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₄	324.8	324 a)	610
15/8	2-Äthoxycarbonyl	12/12	7.15.	52	233-37	E	33	27 75	gf	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O ₅	352.8	358 a)	800
15/9	2.3-Dimethyl	12/8	7.14.	75	210-11	B	33	27 74	f1	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₂ O ₃	308.8	308.5	525
15/10	2-Methyl-3-heptyl	12/9	7.15.	64	162-63	BL	49	35 77	f1	C ₂₁ H ₂₉ ClN ₂ O ₃	392.9	395	525
15/11	2-Methoxymethyl- 3-methyl	12/11	7.14.	94	189-92	B	37	35 76	f1	C ₁₆ H ₁₉ ClN ₂ O ₄	338.8	340	565

a) titriert in Acetanhydrid

Tabelle 8.9.

2-Chlor-5.8-dimethoxy-chinoline (16)

Nr.	Substituenten	Ausgangs- produkt	Herstell. Methode	Ausbeute %	Schmp. °C	Kristf. aus	DC hRf 1. 2.	Summen- formel	Mol.-Gew. ber. b) gef.	HNP in CH ₃ CN
16/1	4-Methyl a)	13/1	7.15.	92	116-18	A	61 53 bf	C ₁₂ H ₁₂ ClNO ₂	237.7 240	775
16/2	3.4-Dimethyl	13/2	7.14.	85	165-66	A	61 54 bf	C ₁₃ H ₁₄ ClNO ₂	251.7 251.5	755
16/3	3-Chlor-4-methyl	13/3	7.15.	80	164-65	G	64 75 bf	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂	272.1 270	915

a) Lit. 82) Scmp. 118-18.5°; b) titriert in Acetanhydrid

Tabelle 8.10.
5.8-Dimethoxy-chinoline (17)

Nr.	5.8-Dimethoxy- chinolin	Substituenten	Ausgangs- produkt	Herstell. - Methode	Ausbeute %	Schmp. °C	Krist. aus	DC hrf 1. 2.	Summen- formel	Mol.-Gew. ber. gef.	HNP in CH ₃ CN	pK _s a)
17/1		b)	43/1	7.48.	90	75-76	BL	30 42 bf	C ₁₁ H ₁₁ NO ₂	189.2	500	4.9
17/2		2-Methyl c)	14/1	7.16.	80	84-88	BL	43 53 bf	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂	203.2	455	5.5
17/3		3-Methyl	14/2	7.16.	95	82-84	BL	32 50 bf	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂	203.2	480	5.0
17/4		4-Methyl d)	16/1	7.16.	85	92-94	BL	31 42 bf	C ₁₂ H ₁₃ NO ₂	203.2	420	5.9
17/5		2.3-Dimethyl	14/3	7.16.	86	142-43	B	37 57 bf	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂	217.3	435	5.8
17/6		2.4-Dimethyl e)	5/1	7.10. 7.12.	90 90	105-7	B	32 53 bf	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂	217.3	380	6.4
17/7		3.4-Dimethyl	16/2	7.16.	90	109-11	B	27 37 bf	C ₁₃ H ₁₅ NO ₂	217.3	425	6.1
17/8		2.3.4-Trimethyl	5/2	7.10. 7.12.	85 80	161-63	B	35 50 bf	C ₁₄ H ₁₇ NO ₂	231.3	365	6.6
17/9		2.3-Tetramethylen	14/6	7.16.	96	88-90	M	40 60 bf	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂	243.3	435	
17/10		2-Phenyl	14/7	7.17.	90	110-11	BL	59 70 gf	C ₁₇ H ₁₅ NO ₂	265.3	580	3.7

a) bestimmt in Methanol/Wasser s. 6.5.3. b) Lit. 84) Schmp. 75-76°; c) Lit. 8) Schmp. 82°;
d) Lit. 82) Schmp. 94-95°; e) Lit. Schmp. 107° 101), 95-96° 58).

Tabelle 8.11.
6-Acetamino-5.8-dimethoxy-chinoline (18)

Nr.	6-Acetamino-5.8-dimethoxy-chinolin Substituenten	Ausg. Prod.	Herst. Methode	Ausb. %	Schmp. °C	Krist. °C	DC hRf	Summen- formel	Mol.-Gew. ber. gef.	HNP in CH ₃ CN
18/1		15/1	7.16.	76	180-83	W	15 14 60	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃	246.3	247
18/2	2-Methyl	15/2	7.16.	76	196-99	W	15 17 60	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	260.3	259.5
18/3	3-Methyl	15/3	7.16.	80	201-3	A	18 16 60	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	260.3	260.5
18/4	2-Äthyl	15/4	7.16.	78	184-86	A	27 25 66	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	274.3	276
18/5	2-Propyl	15/5	7.16.	88	172-74	B	30 28 66	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₃	288.4	287
18/6	2-Methoxymethyl	15/7	7.16.	92	142-46	B	20 21 67	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄	290.3	292
18/7	2.3-Dimethyl	15/9	7.16.	90	195-97	T	22 18 68	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	274.3	277
18/8	2-Methyl-3-heptyl	15/10	7.17.	72	150-52	L	45 29 78	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₃	358.5	362
18/9	2-Methoxymethyl-3-methyl	15/11	7.16.	91	171-74	B	25 23 68	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄	304.4	308
18/10	2-Phenäthyl	41/3	7.43.	83	157-58	A	40 30 77	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₃	350.4	352
18/11	2.4-Dimethyl	20/6	a)		222-23	B	27 27 56	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₃	274.3	276
18/12	2-Phenyl	20/12	a)		205-8	B	40 32 78	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₃	323.4	323

a) hergestellt durch kurzes Erhitzen der entsprechenden Amine (20) in Acetanhydrid.

Tabelle 8.12.

6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinoline (19)

Nr.	6-Nitro-5.8-dimethoxy-chinolin Substituenten	Ausgang produkt	Herstell. Methode	Ausbeute %	Schmp. °C	Krist. aus	DC hRf 1. 2.	Summen- formel	Mol.-Gew. ber. gef.	HNP in CH ₃ CN
19/1	2-Methyl a)	17/2	7.18- 21. 80	50-	156-58 A		47 54 gel	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄	248.2 249	610
19/2	4-Methyl	17/4	7.20. 65	155-56 A			38 43 gel	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄	248.2 247	580
19/3	2.4-Dimethyl	17/6	7.20. 77	179-82 B			49 54 gel	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄	262.3 261	540
19/4	2.3.4-Trimethyl	17/8	7.20. 68	193-95 B			55 60 gel	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄	276.3 278	515
19/5	2.3-Tetramethylen	17/9	7.19. 44	153-56 B			64 60 gel	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₄	288.3 289	590
19/6	2-Styryl	19/1	7.41. 77	173-74 G			68 64 gel	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	336.4 335 b)	675
19/7	2-Phenyl	17/10	7.18. 7 7.21. 60	162-63 G			68 64 gel	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄	310.3 311	740
19/8	2-Acetoxyethyl	36/1	7.19. 51	155-56 B			62 57 gel	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆	306.3 302 b)	765
19/9	4-Acetoxyethyl	36/2	7.19. 55	156-58 B			38 46 gel	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₆	306.3 305.5	645
19/10	2-Formyl	19/1	7.34. 51	213-15 B			62 64 gel	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₅	262.2 262 b)	915
19/11	2-Cyan	40/1 19/1	7.19. 25 7.39. 42	246-48 C			63 61 gel	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₅	259.2 c)	950
19/12	2-Carboxy	19/1	7.44. 51	209Zers.			0 0	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₆	278.2 270 b)	905

Tabelle 8.12. Fortsetzung

19/13	2-Methoxycarbonyl	44/1 19/12	7.19. 17 7.51. 81	215-17	56 61 gel	$C_{13}H_{12}N_2O_6$	292.3	292 b)	905
19/14	2-Acetyl	46/1	7.19. 15	197-98 T	69 69 gel	$C_{13}H_{12}N_2O_5$	276.3	274 b)	910
19/15	4-Chlor-2-trifluormethyl	14/8	7.19. 52	174-80 T	69 69 gel	$C_{12}H_8ClF_3N_2O_4$	336.7	c)	>950
19/16	2-Chlor-4-methyl	16/1	7.19. 63	215-17 B	69 68 gel	$C_{12}H_{11}ClN_2O_4$	282.7	283 b)	>950
19/17	2.3-Dichlor-4-methyl	16/3	7.19. 32	219-20 C	69 70 gel	$C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_4$	317.1	c)	>950
56	5.8-Dibrom-6-nitro-chinolin	55	7.62. 67	159-61 B	58 61 fl	$C_9H_4Br_2N_2O_2$	332.0	331 b)	
57	8-Brom-6-nitro-5-methoxy-chinolin	56	7.63. 58	155-56 BL	52 55 fl	$C_{10}H_7BrN_2O_3$	283.1	283	

a) Lit. 151) Schmp. 155-57°; b) titriert in Acetanhydrid; c) nicht titrierbar in Acetanhydrid.

Tabelle 8.13.
6-Amino-5,8-dimethoxy-chinoline (20)

Nr.	6-Amino-5,8-dimethoxy-chinolin Substituenten	Ausg. prod.	Herst. Methode	Ausg. %	Schmp. °C	Krist. f.	DC hRf	Summen- formel	Mol.-Gew. bzw. d. Äquiv.-Gew. ber. gef.	HNP in CH ₃ ON	pK _s b)
20/1	a)	18/1	7.22.	71	126-28	BL	16 15	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₂	204.2	204	435 5.2
20/2	2-Methyl c)	19/1 18/2	7.22- 27.	50- 90	156-58	B	21 22	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	218.3	218	400 5.6
20/3	3-Methyl	18/3	7.22.	90	130-31	BL	19 18	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	218.3	216	465 5.4
20/4	4-Methyl	19/2	7.26.	80	165-66	BL	16 17	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂	218.3 109.2	217 111	375 5.9
20/5	2,3-Dimethyl	18/7	7.22.	93	152-54	BL	25 24	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	232.3	232.5	400 5.8
20/6	2,4-Dimethyl	19/3	7.27.	79	182-84	B	22 19	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	232.3	230	350 6.3
20/7	2,3,4-Trimethyl	19/4	7.26. 7.27.	56 85	192-94	B	25 27	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	246.3	246	315 6.9
20/8	2-Äthyl	18/4	7.22.	79	104-6	BL	28 31	C ₁₃ H ₁₆ N ₂ O ₂	232.3	231	410 5.6
20/9	2-Propyl	18/5	7.22.	60	89-90	BL	33 29	C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	246.3	243	415 5.6
20/10	2-Methyl-3-hexyl	18/8	7.22.	80	92-93	BL	40 25	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₂	316.4 158.2	316.3 160	385
20/11	2,3-Tetramethylen	19/5	7.26.	83	186-88	MW	25 19	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₂	258.3	254	375
20/12	2-Phenyl	19/7	7.27.	65	161-63	B	39 35	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	280.3 140.2	279 140	535 3.9
20/13	2-Phenäthyl	18/10	7.22.	70	Öl		45 40	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂	308.4	299	
20/14	2-Styryl	19/6	7.24.	60	128-29	T	35 33	C ₁₉ H ₁₈ N ₂ O ₂	306.4	308	490

Tabelle 8.13. Fortsetzung

20/15 2-p-Nitrostyryl	18/10 7.23. 45	219-20 C	35 40 br	$C_{19}H_{17}N_3O_4$	351.4 354.7	510
20/16 2-Hydroxymethyl	20/18 7.28. 53	118-21 B	7 7 gf	$C_{12}H_{14}N_2O_3$	234.3 232	470
20/17 4-Hydroxymethyl	20/19 7.28. 50	178-80 B	3 2 gf	$C_{12}H_{14}N_2O_3$	234.3 240	380
20/18 2-Acetoxyethyl	19/8 7.27. 83	132-34 B	20 21 gf	$C_{14}H_{16}N_2O_4$	276.3 280	540
20/19 4-Acetoxyethyl	19/9 7.27. 90	140-42 B	10 13 gf	$C_{14}H_{16}N_2O_4$	276.3 279	435
20/20 2-Methoxymethyl	18/6 7.22. 90	105-6 L	18 21 gf	$C_{13}H_{16}N_2O_3$	248.3 249	535 3.8
20/21 2-Methoxymethyl-3-methyl	18/9 7.22. 70	133-36 BL	21 35 gf	$C_{14}H_{18}N_2O_3$	262.3 264	430 4.6
20/22 2-Methoxycarbonyl	19/13 7.27. 72	190-92 C	17 19 gf	$C_{13}H_{14}N_2O_4$	262.3 264.5	675
20/23 2-Cyan	19/11 7.24. 87	185-89 C	23 22 gf	$C_{12}H_{11}N_2O_2$	229.2 230 e)	755
20/24 2-Chlor-4-methyl	19/16 7.25. 82	148-50 BL	34 36 gf	$C_{12}H_{13}ClN_2O_2$	252.7 251	725
20/25 2.3-Dichlor-4-methyl	19/17 7.25. 59	217-19 B	25 40 gf	$C_{12}H_{12}Cl_2N_2O_2$	287.2 293	695
20/26 4-Chlor-2-methyl	15/2 7.22. 60	173-74 B	27 36 gl	$C_{12}H_{13}ClN_2O_2$	252.7 251.2	470
20/27 4-Chlor-2-trifluormethyl	19/15 7.27. 83	150-51 BL	37 40 gf	$C_{12}H_{10}ClF_3N_2O_2$	306.7 309	860
58 8-Brom-6-amino-5-methoxy-chinolin	57 7.64.	165-67 M	48 bf	$C_{10}H_9BrN_2O$	253.1 251	
59 6-Amino-5-methoxy-chinolin	57 7.64. 65	107-8 BL	35 32 bf	$C_{10}H_{10}N_2O$	174.2 175	

a) Lit. Schmp. 116-18° 151), 127° 148); b) s. 6.5.3.; c) Lit. 151) Schmp. 149-51°;

d) da während der Titration der meisten Amine (20) das schwer lösliche Mono-Perchlorat ausfällt, wird die 6-Aminogruppe bei der Titration meist nicht erfasst; e) titriert in Acetanhydrid.

Tabelle 8.14.

6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5.8-dimethoxy-chinoline (20)

Nr.	Substituenten	Ausgangs- produkt	Hers- tell- Methode	Ausbeute %	DC hrf a) 2.	Nach- weis	Summen- formel	Äquivalent-Gewichte gefunden in		
								ber.	AcOH	Ac ₂ O CH ₃ CN
22/1	b)	20/1	7.29.	77	42 gf		C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₂	345.5 172.8 115.2	174 116.7	336 170.5
22/2	2-Methyl c) b)	20/2	7.29. 7.31.	80 79	54 gf		C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₂	359.5 179.8 119.8	181 121	367 184 117
22/3	3-Methyl	20/3	7.30.	35	51 gf		C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₂	359.5 179.8 119.8		363 183
22/4	4-Methyl	20/4	7.29.	25	47 gf		C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₂	359.5 179.8 119.8	181	
22/5	2.3-Dimethyl	20/5	7.29. 7.30.	40 44	50 gf		C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₂	373.5 186.8 124.5	184	392 185 196
22/6	2.4-Dimethyl	20/6	7.29.	84	53 gf		C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₂	373.5 186.8 124.5	187	368 185
22/7	2.3.4-Trimethyl	20/7	7.29.	45	55 gf		C ₂₃ H ₃₇ N ₃ O ₂	387.6 193.8 129.2	191 128.7	380 194 130.8
22/8	2-Äthyl	20/8	7.29.	66	58 gf		C ₂₂ H ₃₅ N ₃ O ₂	373.5 186.8 124.5	185.5 127	386 187

Tabelle 8.14. Fortsetzung

22/9	2-Propyl	20/9	7.29.	68	63 gf	$C_{23}H_{37}N_3O_2$	387.6 193.8 129.2	187 130	195.5 130	396 194.5
22/10	2-Phenyl	20/12	7.29.	73	60 gf	$C_{26}H_{35}N_3O_2$	421.6 210.8 140.5	210 140	417 212 146	421 211.5
22/11	2-Styryl	20/14	7.32.	21	62 gf	$C_{28}H_{37}N_3O_2$	447.6 223.8 149.2	218.5	223 153	458 224
22/12	2-Phenäthyl	20/13	7.29.	20	63 gf	$C_{28}H_{39}N_3O_2$	449.6 224.8 149.9	214 150	214 154	434 217
22/13	2-Methyl-3-heptyl	20/10	7.29.	69	61 gf	$C_{28}H_{47}N_3O_2$	457.7 228.9 152.6	223 152		447 226
22/14	2.3-Tetramethylen	20/11	7.29.	36	57 gf	$C_{24}H_{37}N_3O_2$	399.6 199.8 133.2	134		
22/15	2-Methoxymethyl	20/20	7.29.	25	56 gf	$C_{22}H_{35}N_3O_3$	389.5 194.8 129.8		195	
22/16	2-Methoxymethyl-3-methyl	20/21	7.29.	71	59 gf	$C_{23}H_{37}N_3O_3$	403.6 201.8 134.5	198		401 201.5
22/17	2-Hydroxymethyl	22/19	7.33.	60	30 gf	$C_{21}H_{33}N_3O_3$	375.5 187.8 125.2	186.8 128		368 188.5
22/18	4-Hydroxymethyl	22/20	7.33.	60	21 gf	$C_{21}H_{33}N_3O_3$	375.5 187.8 125.2			
22/19	2-Acetoxymethyl d)	20/18	7.29.	69	61 gf	$C_{23}H_{35}N_3O_4$	417.6 208.8 139.2	209	212	413 206

Tabelle 8.14. Fortsetzung

22/20	4-Acetoxymethyl d)	20/19	7.29.	73	42 gf	$C_{23}H_{35}N_3O_4$	417.6 208.8 139.2	142	198
22/21	2-Chlor-4-methyl	20/24	7.30.	32	61 gf	$C_{21}H_{32}ClN_3O_2$	394.0 197.0 131.3	205	398 198.5
22/22	4-Chlor-2-methyl	20/26	7.32.	54	59 gl	$C_{21}H_{32}ClN_3O_2$	394.0 197.0 131.3	199	391 199
22/23	4-Chlor-2-trifluormethyl	20/27	7.32.	50	53 gl	$C_{21}H_{29}ClF_3N_3O_2$	447.9 223.9 149.3	211	432 226 210
22/24	2-Methyl-1.2.3.4-tetrahydro	22/2	7.59.	80	70 fl	$C_{21}H_{37}N_3O_2$	363.6 181.8 131.2	177	342 179.5 179.5
22/25	1-Äthyl-2-methyl-1.2.3.4-tetrahydro	53	7.29.	51	73 fl	$C_{23}H_{41}N_3O_2$	391.6 195.8 130.5	195	
22/26	6-(4-Diäthylamino-1-methyl-butylamino)-5-methoxy-chinolin	59	7.29.	45	58 bf	$C_{19}H_{29}N_3O$	315.5 157.8 105.2	115	

a) in allen anderen Lösungsmittelgemischen blieben die Substanzen am Start sitzen;

b) Lit. 151); c) n_D²⁰ 1.5683; d) bei der Herstellung unterblieb nach der Hydrierung der Schiff'schen Base eine Behandlung mit Salzsäure, diese Produkte enthalten daher geringe Mengen der entsprechenden Schiff'schen Basen (21);

f) enthält wahrscheinlich größere

Mengen in 4-Stellung enthalogeniertes Produkt.

Tabelle 8.15.

5.8-Dimethoxy-chinolin-aldehyde-(2 bzw. 4) und daraus hergestellte Verbindungen

Nr.	5.8-Dimethoxy- chinolin Substituenten	Ausg. - prod.	Herst. - methode	Ausb. %	Schmp. °C	Krist. - form	DC hrf 1. 2. 3.	Summen- formel	Mol.-Gew. ber. gef.	HNP in CH ₃ CN
34/1	2-Formyl a)	17/2	7.34.	64	115-16	AW	47 65 gf	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃	217.2 215	770
34/2	4-Formyl	17/4	7.34.	65	125-26	AW	34 47 gl	C ₁₂ H ₁₁ NO ₃	217.2 222	600
34/3	6-Acetamino-2-formyl	18/2	7.34.	20	203-5	B	28 20 gf	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₄	274.3 279	785
19/10	6-Nitro-2-formyl	19/1	7.34.	51	213-15	B	62 64 gl	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₅	262.2 262	915
39/1	Oxim von 34/1	34/1	7.34.	80	229-32 Zers.	D	30 28 gf	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃	232.2 232	630
39/2	Oxim von 19/10	19/10	7.39.	80	235-38	D	60 36 gl	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₅	277.2 b)	
40/1	2-Cyan	39/1	7.38.	68	144-46	B	40 56 gf	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂	214.2 212 o)	900
19/11	6-Nitro-2-cyan	19/1	7.39.	39	246-48	C	63 61 gl	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₅	259.2 b)	
35/1	2-Hydroxymethyl	34/1	7.35.	92	116-19	BL	15 22 bf	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	219.2 220	505
35/2	4-Hydroxymethyl	34/2	7.35.	90	142-43	BL	6 11 bf	C ₁₂ H ₁₃ NO ₃	219.2 227	430
36/1	2-Acetoxyethyl	35/1	7.36.	84	106-9	AW	40 61 bf	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	261.3 263	600
36/2	4-Acetoxyethyl	35/2	7.36.	86	105-8	BL	20 41 bf	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	261.3 260	480
38/1	2-(1-Acetoxy-propyl)	34/1	7.37.	15	76-78	L	52 67 bf	C ₁₆ H ₁₉ NO ₄	289.3 297	600
38/2	2-(1-Acetoxy-2-methyl-propyl)	34/1	7.37.	15	100-101	L	59 74 bf	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	303.4 303	

a) Lit. 8) Schmp. 113°; b) nicht titrierbar; c) titriert in Acetanhydrid

Tabelle 8.16.
2-Styryl-chinoline (41)

Nr.	5.8-Dimethoxy- chinolin Substituenten	Ausgangs- produkte	Herst. Methode	Ausbeute %	Schmp. °C	Krist. aus	DC hRf 1. 2.	Nachweis	Summen- formel	Mol.-Gew. ber. gef.	HNP in CH ₃ CN
41/1	2-Styryl	17/2 42/1	7.40.	61	80-81	L	63 67	gf	C ₁₉ H ₁₇ NO ₂	291.4 290.5	505
41/2	2.4-Distyryl	17/6 42/1	7.42.	43	154-55	A	65 70	gf	C ₂₇ H ₂₃ NO ₂	393.5 393	455
41/3	6-Acetamino-2-styryl	18/2 42/1	7.41.	60	203-4	A	38 30	gef	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₃	348.4 347	525
41/4	6-Acetamino- 2-(p-nitrostyryl)	18/2 42/2	7.41.	66	228-30	D	30 25	gel	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₅	393.4 397	565
41/5	6-Acetamino-2- (p-dimethylaminostyryl)	18/2 42/3	7.41.	27	280-85	D	35 28	gf	C ₂₃ H ₂₅ N ₃ O ₃	391.5 390	460 760
19/6	6-Nitro-2-styryl	19/1 42/1	7.41.	77	173-74	G	68 64	gel	C ₁₉ H ₁₆ N ₂ O ₄	336.4 335	675

Tabelle 8.17.
5.8-Dimethoxy-chinolin-carbonsäuren-(2) und Derivate

Nr.	5.8-Dimethoxy- chinolin Substituenten	Ausgangs- produkt	Herst.- Methode	Ausbeute %	Schmp. °C	Krist. aus	DC hRf 1. 2.	Summen- formel	Mol.-Gew. ber. gef.	HNP in CH ₃ CN
43/1	2-Carboxy	34/1 41/1 14/9	7.44. 7.45. 7.46.	90 82 88	147-48	C	0 0 ge	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	233.2 240	755
43/2	4-Hydroxy-3-methyl- 2-carboxy	11/12	7.47.	98	208-10 Zers.		0 0 ge	C ₁₃ H ₁₅ NO ₅	263.3 a)	
44/1	2-Methoxycarbonyl	43/1 43/1	7.50. 7.51.	70 87	146-48	M	40 65 gef	C ₁₃ H ₁₃ NO ₄	247.3 247	720
44/2	2-Äthoxycarbonyl	43/1	7.50.	67	97-98	BL	40 65 gef	C ₁₄ H ₁₅ NO ₄	261.3 259	720
45	2-(2-Äthoxycarbonyl- acetyl)	44/2	7.52.	86	85-87	A	0 0 gef	C ₁₆ H ₁₇ NO ₅	303.3 303	800
46	2-Acetyl	45	7.53.	77	155-56	BL	62 58 gef	C ₁₃ H ₁₃ NO ₃	231.3 230	735

a) als Rohprodukt weiterverarbeitet, nicht analysiert.

Tabelle 8.18.
5.8-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-chinoline

Nr.	5.8-Dimethoxy-1.2.3.4-tetrahydro-chinolin Substituenten	Ausg. pro 100 g	Heiz- temp. °C	Ausg. °C	Schmp. °C n _D	Krist. f.	DC hRf d) 1. 2.	• Nachw.	Summen- formel	Mol.-Gew. ber. gef.
47/1	2-Methyl a)	17/2	7.54.	98	n _D ²⁰ 1.5648		73 62 f1		C ₁₂ H ₁₇ N ₂ O ₂	207.3 204
47/2	2-Äthoxycarbonyl	14/9	7.60.	80	66-67 BL				C ₁₄ H ₁₉ N ₂ O ₄	265.3 272
47/3	2-Phenyl	14/7	7.17.	b)	113-15 B		75 63 f1		C ₁₇ H ₁₉ N ₂ O ₂	269.3 268.6
48	1-Acetyl-2-methyl	47/1	7.54.	90	85-87 BL		60 54 f1		C ₁₄ H ₁₉ N ₂ O ₃	249.3 245 c)
49	1-Äthyl-2-methyl a)	48	7.55.	50	n _D ²⁰ 1.5462		73 64 f1		C ₁₄ H ₂₁ N ₂ O ₂	235.3 236
52/1	6-Acetamino- 2-äthoxycarbonyl	15/8	7.60.	74	142-43 B		55 50 f1		C ₁₆ H ₂₂ N ₂ O ₅	322.4 321
52/2	6-Acetamino-2-methyl- 3-heptyl	15/10	7.17.	b)	68-70 L		55 50 f1		C ₂₁ H ₃₄ N ₂ O ₃	362.5 354
52/3	6-Acetamino-1.2-dimethyl	18/2	7.58.	22	124-26 L		45 44 f1		C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₃	278.4 278
52/4	6-Acetamino-1-äthyl- 2-methyl	49	7.56.	43	111-12 BL		50 48 f1		C ₁₆ H ₂₄ N ₂ O ₃	292.4 291
53	6-Amino-1-äthyl-2-methyl	52/4	7.57.	90	Öl		55 50 f1		C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂	250.3 247

a) Substanz ist bei Zimmertemp. flüssig; b) Nebenprodukt, aus Mutterlaugen isoliert;

c) titriert in Acetanhydrid; d) an der Luft werden die Flecken sämtlich braun.

9. Literaturverzeichnis

- 1) Albert, A., Selective Toxicity, 4.ed., Methuen & Co. Ltd., London, 1968.
- 2) Albert, A., R. Goldacre, Nature (London) 153, 467 (1944)
- 3) Albert, A., J.N. Phillips, J.chem.Soc. (London) 1956, 1294.
- 4) Albert, A., E.P. Serjeant, Ionisation Constants of Acids and Bases, a Laboratory Manual, Methuen & Co. Ltd., London, 1962.
- 5) Andersag, H., Chem.Ber. 81, 499 (1948).
- 6) Anderson, G.W., I.F. Halverstadt, W.H. Miller, R.O. Roblin, J.Amer.chem.Soc. 67, 2199 (1945).
- 7) Anderson, P.C., B. Staskun, J.org.Chemistry 30, 3033 (1965).
- 8) Antonello, C., Gazz.chim.ital. 91, 926 (1961).
- 9) Baker, R.H., G.R. Lappin, C.J. Albisetti, B. Riegel, J.Amer.chem.Soc. 68, 1267 (1946).
- 10) Barber, H.J., W.R. Wragg, J.chem.Soc. (London) 1946, 610.
- 11) Barnickel, H., Dissertation, Erlangen 1968.
- 12) Bent, R.L., Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 73, 3100 (1951).
- 13) Bergstrom, F.W., Heterocyclic Nitrogen Compounds, in Chem.Reviews 35, 150 (1944).
- 14) Bestmann, H.J., G. Graf, H. Hartung, Angew.Chem. 77, 620 (1965).

- 15) Bestmann, H.J., H. Hartung, Chem.Ber. 99, 1198 (1966).
- 16) Blanchard, K.C., A Hypothesis for the Mechanism of 8-Amino-quinolines, in F.Y. Wiselogle, A Survey of Antimalarial Drugs 1941-1945, J.W. Edwards, Ann Arbor, Michigan, 1946.
- 17) Borsche, W., W. Ried, Liebigs Ann.Chem. 554, 269 (1943).
- 18) Boykin, D.W., A.R. Patel, R.E. Lutz, J.med.Chem. 11, 273 (1968).
- 19) Bray, R.S., The Exoerythrocytic Phase of Malaria Parasites, in International Review of Tropical Medicine 2, 41, Academic Press, New York - London 1963.
- 20) Breslow, D.S., E. Baumgarten, C.R. Hauser, J.Amer.chem.Soc. 66, 1286 (1944).
- 21) Brown, H.C., J.Amer.chem.Soc. 60, 1325 (1938).
- 22) Brown, H.C., B.C. Subba Rao, J.Amer.chem.Soc. 78, 2582 (1956).
- 23) Bruce-Chwatt, L.J., Trans.R.Soc.trop.Med.Hyg. 61, 412 (1967), ref. Trop.Dis.Bull. 64, 1302 (1967).
- 24) Bucherer, H.T., J.prakt.Chem. 69, 49 (1904).
- 25) Bülow, C., E. King, Liebigs Ann.Chem. 439, 211 (1924).
- 26) Burger, A., G.T. Fitchett, J.Amer.chem.Soc. 75, 1359 (1953).
- 27) Butenandt, A., U. Schiedt, E. Biekert, R. Jan. T. Cromartie, Liebigs Ann.Chem. 590, 75 (1954).
- 28) Campbell, K.N., C.H. Helbing, J.F. Kerwin, J.Amer.chem.Soc. 68, 1840 (1946).
- 29) Cardwell, H.M.E., J.chem.Soc. (London) 1949, 719.

- 30) Ceuterick, P., Bull.Soc.chim. Belgique
45, 546 (1936), ref. C. 1937, I, 2949.
- 31) C.I.O.S. (Combined Intelligence Objectives Sub-Committee)
Target Numbers 24/1, 24/3 (1946).
- 32) Claisen, L., Ber.dtsch.chem.Ges. a) 27, 3184 (1894),
b) 29, 2931 (1896).
- 33) Coatney, G.R., W.C. Cooper, N.B. Eddy,
J. Greenberg, Survey of Antimalarial Agents, Public Health
Monograph No.9, Public Health Serv. Publ. No. 193,
U.S. Governm. Print. Off., Washington 1953.
- 34) Coetzee, J.F., G.P. Cunningham, D.K. McGuire,
G.R. Padmanabhan, Analytic.Chem. 34, 1139 (1962).
- 35) Conrad, M., L. Limpach,
Ber.dtsch.chem.Ges. 20, 944, 988 (1887).
- 36) Curd, F.H.S., F.L. Rose, Chem.and Ind. 7, 75 (1946).
- 37) Drake, N.L., The Bucherer Reaction, in Org.Reactions
1, 105 John Wiley & Sons, Inc., New York, 1942.
- 38) Drake, N.L., Y.T. Pratt, J.Amer.chem.Soc.
73, 544 (1951).
- 39) Du Pont Nemours, Amer.Pat. 2.084.284 (1933),
ref. C. 1937 II, 2261.
- 40) Elderfield, R.C. (Editor), Heterocyclic Compounds,
Vol.4, Quinoline, Isoquinoline and their Benzo-Derivatives,
John Wiley & Sons, Inc., New York, 1952.
- 41) Elderfield, R.C., Mitarb., J.Amer.chem.Soc.
a) 68, 1520 (1946), b) 68, 1584 (1946), c) 68, 1589 (1946),
d) 69, 187 (1947), e) 70, 41 (1948), f) 75, 1022 (1953),
g) 77, 4816 (1955).

- 42) Elderfield, R.C., Mitarb., J.org.Chemistry 23, 1378 (1958).
- 43) Elderfield, R.C., E. Werble, unveröffentlichte Versuche, ref. in 78).
- 44) Fairley, N.H., A.W. Woodruff, J.H. Walters, Recent Advances in Tropical Medicine, 3.edition, J.& A. Churchill Ltd., London, 1961.
- 45) Fieser, L.F., J.P. Schirmer, S. Archer, R.R. Lorenz, P.I. Pfaffenbach, J.med.Chem. 10, 513, 517 (1967), dort Hinweise auf frühere Arbeiten.
- 46) Findlay, G.M., Recent Advances in Chemotherapy, Vol. 2, Malaria, J.& A. Churchill Ltd., London, 1951.
- 47) Fink, E., Privatmitteilung.
- 48) Fink, E., O. Dann, Z.Tropenmed.Parasitol. 18, 466 (1967).
- 49) Fournneau, E.J., E.J. Trefouel, D. Trefouel, D. Bovet, G. Benoit, Ann.Inst.Pasteur 50, 731 (1933).
- 50) Frisch, K.C., M.T. Bogert, J.org.Chemistry 9, 338 (1944).
- 51) Fritz, J.S., Analytic.Chem. 25, 407 (1953).
- 52) Furst, A., R.C. Berlo, S. Hooton, Hydrazine as a Reducing Agent for Organic Compounds, in Chem.Reviews 65, 51 (1965).
- 53) Garnham, P.C.C., Malaria Parasites and other Haemosporidia, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1966.
- 54) Gattermann-Wieland, Die Praxis des organischen Chemikers, 39.Aufl., Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1959.

- 55) G a u l t, H., C.R.hebd. Seances Acad.Sci. 158, 712,
ref. C. 1914, 1489.
- 56) G i l l e s, H.M., F.W. F i e l d, Malaria: Summary of Recent
Abstracts, Trop.Dis.Bull. 65, 213, 353 (1968), jährlich er-
scheinende Literatur-Übersichten.
- 57) G i l l e s p i e, J.S., R.J. R o w l e t t, R.E. D a v i s,
J.med.Chem. 11, 425 (1968).
- 58) G r a e f, E., J.M. F r e d e r i c k s e n, A. B u r g e r,
J.org.Chemistry 11, 257 (1946).
- 59) G r a y, A., J. H i l l, Ann.trop.Med.Parasitol. 43, 32 (1948).
- 60) G r e e n b e r g, J., D.J. T a y l o r, E.S. J o s e p h s o n,
J.infect.Diseases 88, 163 (1951).
- 61) H a h n, F.E., R.L. O'Brien, J. C i a k, J.L. A l l i s o n,
J.G. O l e n i c k, in Research in Malaria, S.1071, Supplement to
Military Medicine, Vol. 131 (1966).
- 62) H a l l, N.F., M.R. S p r i n k l e, J.Amer.chem.Soc.
54, 3469 (1932).
- 63) H a r l o w, G.A., D.H. M o r m a n, Analytic.Chem.
40, 418 R (1968), Titrations in Nonaqueous Solvents, Review.
Alle zwei Jahre erscheinende Literatur-Übersichten.
- 64) H a u s e r, C.R., G.A. R e y n o l d s, J.Amer.chem.Soc.
70, 2402 (1948).
- 65) H e n n e, A.L., M.S. N e w m a n, L.L. Q u i l l, R.A.
S t a n i f o r t h, J.Amer.chem.Soc. 69, 1819 (1947).
- 66) H o r n e r, L., A. M e n t r u p, Liebigs Ann.Chem.
646, 65 (1961).

- 67) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, a) 5/3, 924 (1962), b) 5/4, 704 (1960), c) 5/4, 773 (1960), d) 6/3, 110 (1965), e) 8, 412 (1952), f) 8, 508 ff (1952), g) 11/1, 143 ff (1957), h) 11/1, 172 (1957), i) 11/1, 576 (1957).
- 68) H u b e r, W., Titrationen in nichtwässerigen Lösungsmitteln, Akademische Verlags Ges., Frankfurt/Main, 1964.
- 69) H u f f, C.G., Experimental Research on Avian Malaria, in Advances in Parasitology, Vol. 1, Academic Press, London-New York, 1963.
- 70) H u g h e s, G.K., F. L i o n s, J. Proc. Roy. Soc. N.S. Wales 71, 458 (1938), ref. C.A. 33, 611 (1939).
- 71) H u n s d i e c k e r, H., Ber. dtsch. chem. Ges. 75, 452 (1942).
- 72) Inorg. Syntheses 1, 119.
- 73) Internationales Colloquium über das Plasmodium berghei, V i n c k e und L i p s, Institut de Medecine Tropicale Prince Leopold, Antwerpen 4. - 6.12.1964.
- 74) I r v i n, J.L., Mitarb., J. Amer. chem. Soc. a) 69, 1091 (1947), b) 72, 2743, 2750 (1950).
- 75) I r v i n, J.L., E.M. I r v i n, J. biol. Chemistry a) 174, 577 (1948), b) 196, 651 (1952), c) 206, 39 (1954), d) 210, 45 (1954).
- 76) I r v i n, J.L., E.M. I r v i n, F.S. P a r k e r, Science (New York) 110, 426 (1950).
- 77) J a c k s o n, C.L., D.F. C a l h a n e, Amer. Chem. J. 28, 451 (1902), ref. C. 1903 I, 322.

- 78) Josephson, E.S., J. Greenberg, D.J. Taylor, H.L. Bami, J.Pharmacol.exp.Therapeut. 103, 7 (1951).
- 79) Julia, M., P. Nickel, Medd.norsk farmac. Selsk. 28, 153 (1966)., ref. C.A. 66, 85664 (1967).
- 80) Kämmerer, H., L. Horner, H. Beck, Chem.Ber. 91, 1376 (1958).
- 81) Kaplan, H., J.Amer.chem.Soc. 63, 2654 (1941).
- 82) Kaslow, C.E., N.B. Sommer, J.Amer.chem.Soc. 68, 644 (1946).
- 83) Kaslow, C.E., R.D. Stayner, J.Amer.chem.Soc. 70, 3350 (1948).
- 84) Kaslow, C.E., V.V. Young, J.Amer.chem.Soc. 72, 5325 (1950).
- 85) Katritzky, A.R., J.M. Lagowski, Advances in Heterocyclic Chemistry 1, 312 - 437, Academic Press, New York, 1963.
- 86) Kharasch, M.S., O. Reinmuth, Grignard-Reactions of Nonmetallic Substances, Prentice-Hall Inc., New York, 1954.
- 87) Kikuth, W., Dtsch.med.Wschr. a) 58, 530 (1932), b) 61, 573 (1935), c) 79, 1401 (1954).
- 88) Kikuth, W., Klin.Wschr. 17, 524 (1938).
- 89) Kikuth, W., Medizin und Chemie IV, 44, Verlag Chemie, Berlin, 1942.
- 90) Kikuth, W., L. Mudrow-Reichenow, Z.Hyg.Infektionskrankh. 127, 151 (1947).
- 91) Knorr, L., Liebigs Ann.Chem. 236, 69 (1896).

- 92) K o h l r a u s c h, K.W.F., A. P o n g r a t z,
Ber.dtsch.chem.Ges. 67, 1476 (1934).
- 93) K o l l e r t, W., Experimentelle Studien zur Resistenz von
Malaria-Parasiten gegen Chloroquin, in Medizin und Chemie
8, 393, Farbenfabriken Bayer AG., Leverkusen, 1963.
- 94) K o l t h o f f, I.M., Mitarb., J.Amer.chem.Soc. a) 83, 3927
(1961), b) 85, 426 (1963), c) 87, 1004 (1965), d) 87, 4428
(1965), e) 88, 5430 (1966), f) 89, 1582 (1967), g) 89, 2521
(1967).
- 95) K r a h l e r, S.E., A. B u r g e r, J.Amer.chem.Soc.
63, 2367 (1941).
- 96) K ü s t e r, F.W., A. T h i e l, F. F i s c h b e c k,
Logarithmische Rechentafeln für Chemiker, Pharmazeuten, Medi-
ziner und Physiker, 83. Aufl., Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1958.
- 97) K u h n, R., H.J. H a a s, Angew.Chem. 67, 785 (1955).
- 98) L e F e v r e, R.J.W., F.C. M a t h u r, J.chem.Soc. (London)
1930, 2236.
- 99) L e i m u, R., Ber.dtsch.chem.Ges. 70, 1050 (1937).
- 100) L i m p a c h, L., Ber.dtsch.chem.Ges. 64, 969, 970 (1931).
- 101) L i o n s, F., W.H. P e r k i n, R. R o b i n s o n,
J.chem.Soc. (London) 127, 1162 (1925).
- 102) M a g i d s o n, O.J., Mitarb., a) Arch.Pharmaz.
271, 359, 569 (1933), 272, 74 (1934), 273, 320 (1935),
b) Ber.dtsch.chem.Ges. 69, 396 (1936), c) J.allg.Chem. (russ.)
7, 1896 (1937), ref. C. 1938 I, 3774.
- 103) M a l l a m s, A.K., S.S. I s r a e l s t a m,
J.org.Chemistry 29, 3548 (1964).

- 104) Mann, F.G., J.W.G. Porter, J.chem.Soc. (London) 1947, 910.
- 105) Manske, R.H., The Chemistry of Quinolines, in Chem. Reviews 30, 113 (1942).
- 106) Manske, R.H., M. Kulka, The Skraup-Synthesis of Quinolines, in Org.Reactions 7, 59 (1953), John Wiley & Sons, Inc., New York.
- 107) Manson-Bahr, P.H., Manson's Tropical Diseases, 15. edition, Cassell & Co. Ltd., London, 1964.
- 108) Martius, C., Angew.Chem. 73, 597 (1961).
- 109) Mauss, H., Acridinverbindungen als Malariamittel, in Medizin und Chemie 4, 60, Verlag Chemie GmbH, Berlin, 1942.
- 110) Mauss, H., F. Mietzsch, Klin.Wschr. 12, 1276 (1933).
- 111) McChesney, E.W., W.D. Conway, W.F. Banks, J.E. Rogers, J.M. Shekossy, J.Pharmacol.exp Therapeut. 151, 482 (1966).
- 112) McChesney, E.W., J.M. Shekossy, P.H. Hernandez, Biochem.Pharmacol. 16, 2444 (1967).
- 113) Miller, W.H., A.M. Dessert, G.W. Anderson, J.Amer.chem.Soc. 70, 500 (1948).
- 114) Morman, D.H., G.A. Harlow, Analytic.Chem. 39, 1869 (1967).
- 115) Mühlens, P., Naturwissenschaften 14, 1162 (1926).
- 116) Nauck, E.G., Lehrbuch der Tropenkrankheiten, G.Thieme Verlag, Stuttgart 1962.
- 117) Nickel, P., Pharmaz.Ztg. 113, 1609 (1968).

- 118) Nickel, P., Vortrag auf dem Internationalen Symposium "Pharmazeutische Chemie" in Münster 22. -26. 7. 1968, ref. Pharmaz. Ztg. 113, 1224 (1968).
- 119) Organikum, 4. Aufl., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1964.
- 120) Org. Syntheses a) Coll. Vol. II, 272, b) Coll. Vol. II, 531, c) 21, 4, d) 21, 64, e) 24, 28, f) 24, 68, g) 26, 45, h) 29, 42, i) 37, 34, k) 46, 105.
- 121) Peters, W., Rational Methods in the Search for Antimalarial Drugs, Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. 1967, 400, ref. Trop. Dis. Bull. 64, 1302 (1967).
- 122) Peters, W., A Review of Recent Studies on Chemotherapy and Drug Resistance in Malaria Parasites of Birds and Animals, Trop. Dis. Bull. 64, 1145 (1967).
- 123) Piekarski, G., a) Medizinische Parasitologie in Tafeln, Farbenfabriken Bayer AG, Leverkusen, 1961, b) Lehrbuch der Parasitologie, Springer Verlag, Berlin, 1954.
- 124) Pinder, R.M., A. Burger, J. med. Chem. 11, 267 (1968).
- 125) Popp, F.D., W.E. Mc Ewen, Polyphosphoric Acid as a Reagent in Organic Chemistry, Chem. Reviews 58, 321 (1958).
- 126) Powell, R.D., The Chemotherapy of Malaria, Clin. Pharmacol. Therap. 7, 48 (1966).
- 127) Pratt, Y.T., N.L. Drake, J. Amer. chem. Soc. a) 77, 37 (1955), b) 77, 4664 (1955), c) 79, 5024 (1957), d) 82, 1155 (1960).
- 128) Rabjohn, N., Selenium dioxide Oxidations, Org. Reactions 5, 331, John Wiley & Sons, New York, 1949.

- 129) Reitsema, R.H., The Chemistry of 4-Hydroxyquinolines, Chem.Reviews 43, 43 (1948).
- 130) Rieche, A., H. Seeboth, Liebigs Ann.Chem. 638, 43 ff (1960), 671, 70 ff (1964).
- 131) Riegel, B., G.R. Lappin, B.H. Adelson, R.I. Jackson, C.J. Albisetti, R.M. Dodson, R.H. Baker, J.Amer.chem.Soc. 68, 1264 (1946).
- 132) Riegel, B., W.M. Lilienfeld, J.Amer.chem.Soc. 67, 1273 (1945).
- 133) Roberts, E., E.E. Turner, J.chem.Soc. (London) 1927, 1832.
- 134) Roehl, W., Naturwissenschaften 14, 1156 (1926).
- 135) Rothe, W.E., D.P. Jacobus, J.med.Chem. 11, 366 (1968).
- 136) Rubtsov, M.V., G.N. Pershin, N.A. Yanbuktin, L.A. Pelenitsina, T.J. Gurevich, N.A. Novitskaya, S.N. Milovanova, S.A. Vichkanova, J.med.pharm.Chem. 2, 113 (1960).
- 137) Russell, P.B., Antimalarials, in A. Burger, Medicinal Chemistry, Interscience Publishers, Inc., New York, 1960.
- 138) Russell, P.B., G.H. Hitchings, J.Amer.chem.Soc. 73, 3763 (1951).
- 139) Russell, P.F., L.S. West, R.D. Manwell, G. Macdonald, Practical Malariology, 2.ed., Oxford University Press, London, 1963.
- 140) Sadun, E.H., (Editor), Research in Malaria, Supplement to Military Medicine 131, (1966).

- 141) Saggiomo, A.J., K. Kato, T. Kaiya,
J.med.Chem. 11, 277 (1968).
- 142) Salzer, W., H. Timmler, H. Andersag,
Chem.Ber. 81, 12 (1948).
- 143) Schellenberg, K.A., G.R. Coatney,
Biochem.Pharmacol. 6, 143 (1961).
- 144) Schellhammer, C.W., S. Petersen, Liebigs Ann.
Chem. 624, 116 (1959).
- 145) Schenker, E., Komplexe Borhydride in der organischen
Chemie, Angew.Chem. 73, 81 (1961).
- 146) Schnitzer, R.J., Drug Resistance of Protozoa,
in International Review of Tropical Medicine 2, 239,
Academic Press, New York - London, 1963.
- 147) Schnitzer, R.J., F. Hawking, Experimental Chemo-
therapy 1, 487 ff, Academic Press, New York - London, 1963.
- 148) Schönhöfer, F., Privatmitteilung.
- 149) Schönhöfer, F., Arzneimittel-Forsch. 15, 1256 (1965).
- 150) Schönhöfer, F., Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem.
274, 1 (1942), vergl. dazu Naturforsch. Med. Dtschl.
1939-1946, 43, 40.
- 151) Schönhöfer, F., W. Schulemann, a) Dtsch. Bundes-
Pat. 1.186.861 vom 7.10.1965, Franz.Pat. M 2433,
ref. C.A. 61, 13290 h (1964). b) Belg.Pat. 614.245,
ref. C.A. 58, 3405 f (1963).
- 152) Schrimpl, L., Dissertation, Erlangen 1968.
- 153) Schröter, R., Amine durch Reduktion, in Houben-Weyl,
Methoden der organischen Chemie 11/1, 341 ff,
G.Thieme Verlag, Stuttgart, 1957.

- 154) Sch u l e m a n n, W., Proc.Roy.Soc.Med. 25, 897 (1932).
- 155) Sch u l e m a n n, W., F. S c h ö n h ö f e r, A. W i n g l e r, Klin.Wschr. 11, 381 (1932).
- 156) S e e b o t h, H., Die Bucherer-Reaktion und die präparative Verwendung ihrer Zwischenprodukte, Angew.Chem. 79, 329 (1967).
- 157) S h i h o, D., J.chem.Soc. (Japan) 65, 135 (1944), ref. C.A. 41, 3799 i (1947).
- 158) S i n g e r, J.A., W.P. P u r c e l l, J.med.Chem. 10, 754 (1967).
- 159) S i o l i, F., Naturwissenschaften 14, 1160 (1926).
- 160) S k i t a, A., C. W u l f f, Ber.dtsch.chem.Ges. 59, 2683 (1926).
- 161) S t a h l, E., Dünnschicht-Chromatographie, Ein Laboratoriums-handbuch, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1967.
- 162) S t a s k u n, B., J.org.Chemistry 29, 1153 (1964).
- 163) S t a s k u n, B., S.S. I s r a e l s t a m, J.org.Chemistry 26, 3191 (1961).
- 164) A.V. S t o y a n o v a, N.A. N o v i t s k a y a, Khim.i Med. 6, 166 (1956), ref. C.A. 52, 1487 e (1958).
- 165) S t r e u l i, C.A., Analytic.Chem. a) 30, 997 (1958), b) 31, 1652 (1959).
- 166) S w a r t s, B., Bull.Soc.chim. Belgique 35, 414 (1926), ref. C. 1927 I, 996.
- 167) T h o m p s o n, P.E., Parasite Chemotherapy, in Annual Review of Pharmacology 7, 77 (1967), Palo Alto, California.
- 168) T o p c h i e v, K.S., M.B. B r a u d e, C.R.Acad.Sci. URSS 52, 593 (1946), ref. C.A. 41, 5130 f (1947).

- 169) Tschelinzew, G.W., B.M. Dubinin, J.allgem.Chem. (russ.) 10, 1395 (1940), ref. C 1942 II, 1908, C.A. 35, 3641 (1941).
- 170) Vandenbelt, J.M., C. Henrich, S.G. Van den Berg, Analytic.Chem. 26, 726 (1954).
- 171) Vincke, I.H., M. Lips, Ann.Soc.belge Med.trop. 28, 97 (1948).
- 172) Vogel, H., H. Knobloch, Chemie und Technik der Vitamine, 3.Aufl., S. 309, F.Enke Verlag, Stuttgart, 1950.
- 173) Wheeler, H.L., W. Valentine, Amer.chem.J. 22, 277, ref. C 1899 II, 1049.
- 174) Whiston, J.R.H., J.Soc.Chem.Ind. 43, 370 (1924), ref. C. 1925 I, 838.
- 175) WHO (World Health Organization), s. die laufend erscheinenden Technical Reports des WHO Expert Committee on Malaria.
- 176) Wilford Olsen, O., Animal Parasites, Their Biology and Life Cycles, 2.ed., Burgess Publishing Comp., Minneapolis 1967.
- 177) Wiselogle, F.Y., A Survey of Antimalarial Drugs 1941-1945, J.W. Edwards, Ann Arbor, Michigan, 1946.
- 178) Wislicenus, W., Ber. dtsch.chem.Ges. 19, 3225 (1886).
- 179) Yamada, S., S. Ikegami, Chem.pharm.Bull. (Japan) 14, 1382, 1389 (1966), ref. C.A. 66, 65376 (1967).
-



Lebenslauf

6. 10. 1933 Geboren in Groß-Strehlitz O/S als zweites von fünf Kindern; Vater: Joseph Nickel, Apotheker, Mutter: Elisabeth Nickel, geb. Boder, Lehrerin, gestorben 1954.

1940 - 1953 Schulbesuch in Oppeln O/S und Schwäbisch Gmünd.

März 1953 Abitur an der Parler-Oberschule in Schwäbisch Gmünd.

1. 4. 1953 - 31. 3. 1955 Apothekerpraktikant in der Apotheke des Katharinen-hospitals in Stuttgart und in der väterlichen Apotheke in Plüderhausen/Württ.

März 1955 Pharmazeutisches Vorexamen in Stuttgart.

1955 - 1958 Studium der Pharmazie in Mainz und Erlangen.

März 1958 Pharmazeutisches Staatsexamen in Erlangen.

Ab Mai 1958 Doktorand bei Prof. Dr. O. Dann am Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

Juli 1961 Promotion zum Dr. rer. nat., Dissertation: "Über die Fluoreszenz von 2-Aryl-thionaphthen-1, 1-dioxyden und 2-Aryl-cumaronen sowie weiteren, ähnlich gebauten Verbindungen.

1960 - 1962 Studium der Lebensmittelchemie in Erlangen.

März 1962 Lebensmittelchemisches Staatsexamen in Erlangen.

Ab Nov. 1961 Wissenschaftlicher Assistent am Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg.

16. 8. 1962 - 15. 10. 1963 Forschungsaufenthalt am Pasteur-Institut in Paris, Service de Chimie Therapeutique, mit einem Forschungs-stipendium der NATO.

Ab 1964 Habilitationsarbeit.

31. 7. 1964 Eheschließung mit Ilse Demuth, Apothekerin.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
